

SZPICZAK MNOGI
wybrane zagadnienia

Tom II

SZPICZAK MNOGI

wybrane zagadnienia

Tom II

pod redakcją
A. Jurczyszyna i A.B. Skotnickiego

*Książkę poświęcamy
pamięci dra Jana Musiała*



Autorzy:

Jacek Belowski, Jolanta Bucka, Ewa Ceborska-Scheiterbauer, Grzegorz Charliński, Dorota Cibor, Maciej Rafał Czerniuk, Anna Dmoszyńska, Dominik Dytfeld, Joanna Góra-Tybor, Marek Hus, Andrzej Jakubowiak, Krzysztof Jamroziak, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Artur Jurczyszyn, Mieczysław Komarnicki, Mariola Kosowicz, Krzysztof Krzemieniecki, Semko Lipiec, Tomasz Mach, Roman Miś, Jolanta Nowak, Wiesław S. Nowak, Teresa Ogrodna-Bałda, Jacek Olsz, Jacek Prusak SJ, Małgorzata Schlegel-Zawadzka, Aleksander B. Skotnicki, Elżbieta Wiater, Ada Witenberg, Jan Maciej Zaucha

Redakcja naukowa

dr med. Artur Jurczyszyn, prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Opracowanie redakcyjne i DTP

Pracownia Edytorska Od A do Z (oda-doz.com.pl)

Redakcja

Katarzyna Kolowca-Chmura

Korekta

Dariusz Godoś, Magdalena Mroczek

DTP i opracowanie graficzne okładki

Stefan Łaskawiec

Projekt okładki

Tymon Wodnicki

© Copyright by Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011

All rights reserved.

Informacje zawarte w niniejszej książce są kierowane do lekarzy. Autorzy i wydawca dołożyli wszelkich starań, aby dane dotyczące produktów leczniczych i metod terapii były zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, zaleceniami w zakresie dawkowania i środkami ostrożności. Ze względu na stały postęp badań prosimy czytelników, aby przed zastosowaniem produktu leczniczego zapoznali się z pełną informacją o leku udostępnioną przez producenta.

Wydanie I, Kraków 2011

ISBN 978-83-932189-0-5

FUNDACJA CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA

ul. Ignacego Łukasiewicza 1, 31-429 Kraków

tel. +48 601 539 077

fundacja@szpiczak.org

www.szpiczak.org

Druk i oprawa: Zakład Graficzny „Colonel” SA (colonel.com.pl)

Fundacja składa Zakładowi Graficznemu „Colonel” SA podziękowania za pomoc przy druku książki.

AUTORZY MONOGRAFII

Dr med. Jacek Belowski

Centrum Medyczne „Osteomed” w Krakowie

Lek. med. Jolanta Bucka

Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji
Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie

Mgr inż. Ewa Ceborska-Scheiterbauer

Poradnia Dietetyczna food&diet w Warszawie

Dr med. Grzegorz Charliński

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr med. Dorota Cibor

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Dr med. Maciej Rafał Czerniuk

Zakład Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej i Przyzębia, Instytut Stomatologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

Dr med. Dominik Dytfeld

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Comprehensive Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Dr med. Joanna Góra-Tybor

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr med. Marek Hus

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

Andrzej Jakubowiak MD, PhD, Associate Professor

Comprehensive Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Dr med. Krzysztof Jamroziak

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr med. Artur Jurczyszyn

Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Mgr Mariola Kosowicz

Zakładu Psychoonkologii Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki

Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Mgr Semko Lipiec

Prof. dr hab. med. Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Lek. med. Roman Miśkula

Centrum Medyczne w Łańcucie

Mgr Jolanta Nowak

Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Dr med. Wiesław S. Nowak

Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Spec. ds. piel. Teresa Ogrodna-Bałda

Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Dr med. Jacek Olas

Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji
Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie

Jacek Prusak SJ

Psychoterapeuta, konsultant w Klinice Psychiatrii Dorosłych i Zakładzie Terapii
Rodzin Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Dr hab. farm. Małgorzata Schlegel-Zawadzka, prof. nadzw.

Zakład Żywienia Człowieka, Instytut Zdrowia Publicznego Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Dr med. Elżbieta Wiater

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Mgr Ada Witenberg

Dr hab. med. Jan Maciej Zaucha

Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Propedeutyki Onkologii Gdynskiego
Centrum Onkologii, Oddział Radioterapii i Onkologii, Szpital Morski w Gdyni

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	ix
<i>Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki</i>	
Preface	xi
<i>Robert A. Kyle</i>	
Preface	xii
<i>Evangelos Terpos</i>	
Recenzja książki	xiv
<i>Grzegorz Mazur</i>	
Recenzja książki	xvii
<i>Lidia Usnarska-Zubkiewicz</i>	
1. Zasady leczenia szpiczaka mnogiego w oparciu o zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2011	1
<i>Anna Dmoszyńska</i>	
2. Niedokrwistość oraz powikłania infekcyjne u chorych na szpiczaka mnogiego	17
<i>Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki</i>	
3. Objawy zmian w tkankach jamy ustnej w przebiegu szpiczaka mnogiego	31
<i>Maciej R. Czerniuk</i>	
4. Amyloidoza oraz inne dyskrazje plazmocytowe: diagnostyka i leczenie	43
<i>Grzegorz Charliński, Elżbieta Wiater, Wiesław Wiktor Jędrzejczak</i>	
5. Rzadkie postaci szpiczaka plazmocytozowego	69
<i>Dominik Dytfeld, Andrzej Jakubowiak, Jan Maciej Zaucha, Mieczysław Komarnicki</i>	
6. Ostre powikłania u chorych na szpiczaka mnogiego	87
<i>Joanna Góra-Tybor, Krzysztof Jamrozik</i>	
7. Problemy endokrynologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego	97
<i>Jacek Belowski</i>	
8. Objawy ze strony układu kostno-stawowego u chorych na szpiczaka mnogiego	109
<i>Jacek Olas, Jolanta Bucka</i>	
9. Powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii	119
<i>Dorota Cibor, Tomasz Mach</i>	

10. Zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej	131
<i>Krzysztof Krzemieniecki</i>	
11. Żywienie chorych na szpiczaka mnogiego	139
<i>Ewa Ceborska-Scheiterbauer, Artur Jurczyszyn, Małgorzata Schlegel-Zawadzka</i>	
12. Opieka pielęgniarska nad chorym na szpiczaka mnogiego	151
<i>Jolanta Nowak, Teresa Ogrodna-Bałda</i>	
13. Prawdziwa historia zapisana po latach – opis ciekawych przypadków klinicznych chorych na szpiczaka mnogiego	175
<i>Marek Hus</i>	
14. Wybrane zagadnienia opieki psychiatryczno-psychologicznej u chorych na choroby nowotworowe	185
<i>Roman Mikuła, Semko Lipiec</i>	
15. Nadzieja jako czynnik leczący bądź destabilizujący w pomocy psychologicznej.	215
<i>Jacek Prusak SJ</i>	
16. Akupunktura, akupresura oraz inne metody tradycyjnej medycyny chińskiej w holistycznym podejściu do chorego na nowotwór	223
<i>Wiesław S. Nowak</i>	
17. Lecząc innych, pamiętajmy o sobie – porady dla lekarzy	235
<i>Mariola Kosowicz</i>	
18. Moje życie ze szpiczakiem. Historie pacjentów i ich rodzin	259
<i>Ada Witenberg</i>	
Indeks	291

SŁOWO WSTĘPNE

Pragniemy oddać do rąk Czytelników książkę *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia*, będącą kontynuacją pierwszej części monografii, zatytułowanej *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, wydanej w 2010 roku przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka z Krakowa.

Szpiczak mnogi, inaczej szpiczak plazmocytowy lub plazmatycznokomórkowy (według Klasyfikacji Nowotworów WHO z 2008 roku) jest schorzeniem bardzo złożonym. Opublikowanie przez WHO nowej klasyfikacji wywołało dyskusję, czy nazwa szpiczak mnogi powinna być nadal używana jako określenie tej jednostki chorobowej. Polska nazwa nie do końca odpowiada anglojęzycznemu terminowi *plasma cell myeloma*. Wydaje się nam po konsultacjach m.in. z profesorami Robertem Kyle'em oraz Paulem Richardsonem, iż nazwa szpiczak mnogi powinna pozostać i może być używana zamiennie z terminem szpiczak plazmocytowy.

W niniejszej książce przedstawiono najnowsze zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transplantologów na 2011 rok, omówiono terapię powikłań infekcyjnych oraz leczenie niedokrwistości. Ponadto zaprezentowano rzadkie postaci i odmiany szpiczaka mnogiego, opisy ciekawych przypadków, jak również przedstawiono diagnostykę oraz leczenie amyloidozy i innych dyskracji plazmocytarnych. Wybitni specjaliści opisali postępowanie w ostrych stanach bezpośrednio zagrażających życiu, objawy ze strony układu kostno-stawowego w szpiczaku mnogim, odpowiednie żywienie w chorobie, zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej, problemy endokrynologiczne i zagadnienia opieki psychiatryczno-psychologicznej. Do współpracy zaproszono między innymi psychoonkologa, osobę duchowną oraz lekarza zajmującego się akupresurą, akupunkturą i tradycyjną medycyną chińską, co wydaje się mieć znaczenie w holistycznym podejściu do pacjenta. Aby pokazać złożoność tej choroby, zgromadzono wypowiedzi oraz refleksje osób i rodzin chorych na szpiczaka mnogiego w trakcie często wieloletniej terapii. Dzięki ogromnemu postępowi w medycynie możemy stwierdzić, iż obecnie chorzy poddani leczeniu mają szansę na długie przeżycie, a być może trwałe wyleczenie.

Bardzo dziękujemy autorom poszczególnych rozdziałów za tak interesujące przedstawienie swoich tematów, a recenzentom za wnikliwą ocenę przesłanych tekstów. Ponownie liczymy na życzliwe przyjęcie tego opracowania i głęboko wierzymy, że przyczyni się ono do optymalizacji opieki nad chorymi ze szpiczakiem plazmocytowym.

Książka powstała w związku z planami stworzenia profesjonalnego i interdyscyplinarnego Centrum Leczenia Szpiczaka przy Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Dr med. Artur Jurczyszyn
Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

PREFACE

This comprehensive overview of the management of multiple myeloma focuses on complications of the disease as well as supportive care. This is an extremely important aspect of multiple myeloma therapy, but is often overlooked or relegated to a minor role. The book begins by Drs. Jurczynszyn and Skotnicki providing an excellent review on the management of anemia which occurs in almost all patients throughout the course of their multiple myeloma. Infections are covered nicely; this is vital because infections are the most common cause of death. Dr. Czerniuk has written an excellent chapter on the importance of dental care. This is particularly pertinent since osteonecrosis of the jaw can be a major complication of bisphosphonate therapy. Renal failure, thrombosis, hypercalcemia and hyperviscosity as well as cord compression are discussed in chapter 6. This provides sensible management guidelines for the clinician. Long-term toxicities of steroids are covered. This is an important subject since corticosteroids are used frequently in conjunction with other agents for the treatment of myeloma. An overview on major issues in psychiatry and psychology is well written by Mikula and Lipiec. They emphasize the recognition of depression as well as end of life care. In another chapter, Kosowicz focuses on the emotional stress and well-being of physicians caring for patients with malignant disease. Multiple vignettes of patients with multiple myeloma are presented in an interesting fashion. The authors emphasize the holistic approach for the myeloma patients. Patient support groups are of great value for patients and their families.

Robert A. Kyle, MD, MACP

Professor of Medicine, Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic College of Medicine, USA

PREFACE

I am extremely happy to introduce an important overview of the management of patients with multiple myeloma with a special attention to myeloma complications and supportive care. Characteristic features of multiple myeloma include bone destruction, anemia, renal failure, and immunological impairment. These characteristics result in clinical symptoms that typically lead to impairment of quality of life of myeloma patients. In addition to therapy of the underlying myeloma, prophylaxis and supportive treatment of bone destruction, pain, anemia, renal impairment, fatigue, infections, hypercalcemia, and emotional distress are an essential part of the therapeutic management of these patients. Even in progressive disease, adequate supportive care can considerably improve the patient's quality of life.

This excellent overview written by recognized members of the Polish Society of Hematology and also respective members of the Polish Medical Community helps clinicians to deal with the myeloma treatment. In the first chapter, Dr Dmoszyńska describes nicely the up-dated diagnostic and therapeutic recommendations proposed by the Polish Myeloma Study Group. Then, Drs. Jurczyszyn and Skotnicki deal with the management of anemia and infections, two of the major complications of myeloma; indeed infections are the major cause of death of myeloma patients. Dr. Czerniuk has described the very important issue of dental problems in myeloma patients. This is critical in patients who receive bisphosphonates as poor oral hygiene may lead to the development of osteonecrosis of the jaw, one of the major complications of bisphosphonate therapy. In the chapter No 4, Drs. Charliński, Wiater and Jędrzejczak present the current views on diagnosis and treatment of rare plasma cell dyscrasias including primary systemic AL amyloidosis, Waldenström macroglobulinemia and POEMS syndrome, while rare manifestations of myeloma are presented in the next chapter by Dytfeld and colleagues. In the sixth chapter, Drs. Góra-Tybor and Jamroziak discuss the management of acute complications of myeloma, including acute renal failure, thrombotic events, hypercalcemia, hyperviscosity and cord compression providing useful treatment recommendations for all clinicians dealing with the management of myeloma patients. Endocrinology problems of myeloma patients are discussed in the next chapter by Dr. Belowski, while in chapter No 8 Drs. Olas and Bucka describe the management of the most common complication of myeloma, the osteolytic bone disease along with other musculoskeletal disorders of myeloma patients. In the next chapter, important issues of the side-effects of steroids, a major drug category in almost all myeloma regimens, is thoroughly discussed. Then, several interesting issues that are not commonly discussed, like cachexia, nutrition or nurse care of myeloma patients are described in chapters 10–12. In chapter No 13, Dr Hus analyze very interesting myeloma cases, while major issues in psychiatry and psychology are discussed in the next 2 chapters by Drs Mikuła and Lipiec. In the final chapters, methods of traditional Chinese medicine and stress reduction as a part of holistic approach to patient with

myeloma are very nicely presented. The book includes in its final chapter interviews with several patients suffering from plasmacytoma reported by Mgr Witenberg.

In summary, this is a very interesting book and I strongly believe that this book will be of great help for all clinicians dealing with myeloma in Poland.

Evangelos Terpos, MD, PhD

Assistant Professor of Hematology

Department of Clinical Therapeutics, Plasma Cell Dyscrasia Unit

University of Athens School of Medicine, Greece

RECENZJA KSIĄŻKI

Po znakomitej pierwszej książce, *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, redaktorzy A. Jurczyszyn oraz A.B. Skotnicki zaprosili ponownie grupę znakomości do współtworzenia drugiej części monografii: *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia*. Powstało dzieło dotyczące nie tylko zagadnień ściśle związanych z chorobą, lecz poruszające także aspekty szeroko rozumianego środowiska fizycznego, a także psychicznego choroby.

W pierwszym rozdziale, *Zasady leczenia szpiczaka mnogiego w oparciu o zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2011*, z wybitnym znanstwem przedstawiono wytyczne stosowania odpowiednich typów terapii w poszczególnych grupach chorych. Autorka precyzyjnie omawia zastosowanie nowych leków ukierunkowanych na komórki szpiczakowe i komórki podścieliska szpiku; leczenie to spowodowało u znacznej części chorych wydłużenie czasu całkowitego przeżycia.

Niedokrwistość oraz powikłania infekcyjne u chorych na szpiczaka mnogiego to rozdział poświęcony niezwykle istotnym problemom towarzyszącym przebiegowi choroby, szczególnie w zaawansowanych postaciach szpiczaka. Większość chorych na szpiczaka ma niedokrwistość, a autorzy znakomicie przedstawili wskazówki postępowania poprawiającego komfort życia pacjentów. Infekcje są głównym powodem śmierci chorych na szpiczaka mnogiego. Autorzy kładą nacisk na leczenie wspomagające, które jest niezbędną częścią postępowania terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Kolejny rozdział to *Objawy zmian w tkankach jamy ustnej w przebiegu szpiczaka mnogiego*. Autor zwraca uwagę, iż stosowanie bisfosfonianów w leczeniu szpiczaka wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmian zapalnych i nekrotycznych tkanek przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej, wyraźnie komplikujących terapię i upośledzających standard życia chorego. Autor podpowiada, że rozpoczęcie terapii bisfosfonianami powinno się wiązać z równoczesnym wdrożeniem leczenia stomatologicznego, którego celem jest minimalizacja występowania czynników zapalnych, ich wyeliminowanie i opieka nad chorym w trakcie terapii.

W rozdziale *Amyloidozę oraz inne dyskracje plazmocytowe* znani hematolodzy przedstawili najnowsze wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorób należących do rzadziej występujących dyskracji plazmocytoz: pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich, makroglobulinemii Waldenströma i zespołu POEMS. Ze względu na rzadkie występowanie wiedza na ich temat jest bardziej fragmentaryczna niż w wypadku częściej występujących chorób. Niemniej jednak obecnie stosowane leczenie jest zbliżone do stosowanego w szpiczaku plazmocytowym. Autorzy krytycznie omówili próby ujednolicenia sposobu postępowania w tych schorzeniach.

Podobnie w rozdziale *Rzadkie postacie szpiczaka plazmocytozowego* znani eksperci opisali odmiany choroby, które znacząco odbiegają od klasycznego obrazu i mogą sprawiać trudności diagnostyczne. Omówiono: szpiczaka niewydzielającego, szpiczaka klasy IgD, IgE oraz IgM, szpiczaka odosobnionego pozakostnego, formę białaczkową szpiczaka oraz nietypowe lokalizacje pozakostne ze szczególnym uwzględnieniem nacieczenia centralnego układu nerwowego i błon surowiczych. Opisano także rodzinne występowanie

szpiczaka plazmocytozowego oraz współwystępowanie z innymi nowotworami. Interesujące są wybrane zespoły paraneoplastyczne. Opisane sytuacje kliniczne są rzadkie, jednak ich znajomość może być przydatna, tym bardziej że przebieg kliniczny nietypowych postaci szpiczaka jest często bardziej agresywny.

Rozdział *Ostre powikłania u chorych na szpiczaka mnogiego* porusza bardzo istotne zagadnienia dotyczące prowadzenia chorych. Przebieg kliniczny szpiczaka oraz stosowane leczenie przyczynowe i wspomagające wiążą się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań, w tym ostrych stanów bezpośrednio zagrażających życiu chorego. Rozdział ten to prawdziwa kopalnia wiedzy o powikłaniach infekcyjnych, ostrej niewydolności nerek, powikłaniach zakrzepowo-zatorowych. Autorzy podają cenne wskazówki postępowania w ostrych stanach zagrożenia życia w hiperkalcemii, zespole nadlepkości, w ciężkich krwawieniach, zespole ucisku rdzenia kręgowego.

Niedocenianym problemom poświęcony jest artykuł *Problemy endokrynologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego*. Autor celnie przypomina, że zaburzenia endokrynologiczne u chorych na szpiczaka nie są rzadkie, wynikają zarówno z przebiegu i powikłań choroby, jak i ze stosowanych metod leczenia. Zwraca uwagę na zespół tarczycowej dyshormonozy z eutyreozą, na jatrogenną niedoczynność nadnerczy, cukrzycę, hipokalcemię. Szczegółowo omówiono hiperkalcemię oraz czynniki predysponujące do zaburzeń gonadalnych.

Świadomość ryzyka wystąpienia pewnych chorób reumatologicznych u pacjentów ze szpiczakiem pozwala na szybką diagnostykę i skuteczną terapię. *Objawy ze strony układu kostno-stawowego u chorych na szpiczaka mnogiego* to rozdział, w którym reumatolodzy opisują zmiany związane z rozwojem dość dobrze poznanej już osteoporozy. Z kolei zmiany stawowe związane z zaburzeniem metabolizmu kwasu moczowego, krioglobulinemią, obecnością artropatii amyloidowej czy infekcyjnego zapalenia stawów wymagają podjęcia specjalistycznego leczenia w ośrodku reumatologicznym wyposażonym w odpowiednie zaplecze diagnostyczne.

Powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii to rozdział poświęcony podstawowym preparatom podawanym chorym na szpiczaka mnogiego. Glikokortykosteroidy są istotnym elementem terapii hematologicznych schorzeń nowotworowych, ale – niestety – przewlekłe ich podawanie może prowadzić do wystąpienia wielu działań niepożądanych, które zostały szczegółowo omówione.

Rozdział *Zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej* porusza istotne zagadnienie dotyczące zaburzeń odżywiania u chorych na raka. Doświadczony onkolog omawia mechanizm wyniszczenia nowotworowego. Jest to proces złożony i obejmuje wiele elementów, które prowadzą do pseudozapalnej reakcji organizmu z zaburzeniami metabolicznymi i z nieprawidłowym wykorzystaniem energii przy stałych niedoborach pokarmowych. Artykuł ten w bardzo przystępny sposób pomoże Czytelnikowi zrozumieć, jak bardzo wyniszczające może być działanie nowotworu.

Także rozdział *Żywnienie chorych na szpiczaka mnogiego* opisuje zasady żywienia osoby chorej na szpiczaka mnogiego. Autorka omawia optymalną dietę w zależności od stadium zaawansowania choroby, a także pod kątem ewentualnych objawów ze strony przewodu pokarmowego wynikających z przyjmowania silnych leków.

Prawdziwą niespodzianką są dwa kolejne rozdziały, napisane przez lekarzy i pielęgniarki. W rozdziale *Opieka pielęgniarska nad chorym na szpiczaka mnogiego* autorki postrzegają chorego na szpiczaka wielopłaszczyznowo. Chory ten wymaga kompleksowej opieki pielęgniarskiej w wymiarze biopsychospołecznym z uwzględnieniem sfery duchowej. Pacjent onkologiczny oczekuje ze strony personelu dużo ciepła, troski,

cierpliwości, wsparcia, zainteresowania jego problemami oraz fachowej i kompetentnej opieki. W procesie leczenia niezmiernie ważną rolę odgrywają bliscy pacjenta. Niestety często zapominamy, że człowiek, który jest otoczony ciepłą i troskliwą opieką bliskich, łatwiej akceptuje chorobę i znosi wszelkie niedogodności. Autor rozdziału *Prawdziwa historia zapisana po latach – opis ciekawych przypadków klinicznych chorych na szpiczaka mnogiego*, lekarz praktyk, przedstawia nie tylko sukcesy, które zwykle prezentowane są na różnych zjazdach i kongresach, ale także niepowodzenia terapii szpiczaka, wskazując, jak trudny i złożony jest proces terapeutyczny tej grupy chorych. Podkreślić należy, że hematologia nie tylko żąda szerokiej, uporządkowanej oraz wielodyscyplinarnej wiedzy, ale oczekuje również od lekarza szczególnych predyspozycji osobowościowych, wymaga od specjalisty poświęcenia i pełnego zaangażowania w tej trudnej i niebawale odpowiedzialnej pracy.

Zupełnie innej sfery dotyczą rozdziały *Wybrane zagadnienia opieki psychiatryczno-psychologicznej u chorych na choroby nowotworowe* oraz *Nadzieja jako czynnik leczący bądź destabilizujący w pomocy psychologicznej*. Physis i psyche są nierozdzielnie połączone, a wpływ kondycji psychicznej na jakość współpracy z lekarzem i efekt leczenia jest bezdyskusyjny. W rozdziałach tych ukazano holistyczne podejście do chorego. Wszyscy powinniśmy mieć świadomość, jak ważnym czynnikiem może być nadzieja.

Akupunktura, akupresura oraz inne metody tradycyjnej medycyny chińskiej w holistycznym podejściu do chorego na nowotwór to rozdział traktujący o tradycyjnej medycynie chińskiej, która może pomóc w zwalczaniu dolegliwości oraz działań niepożądanych chemio- i radioterapii. Oprócz ziół, które są aktualnie bardzo intensywnie badane, stosuje się również akupunkturę, elektroakupunkturę i laseroterapię jako leczenie wspomagające.

Poradnik dla lekarzy *Lecząc innych, pamiętajmy o sobie* ukazuje także negatywne aspekty pracy lekarzy, w stanie przewlekłego zmęczenia i wyczerpania emocjonalnego. Tekst przedstawia kilka ważnych sposobów redukcji napięcia, które mogą się stać początkiem zmian zmierzających do poprawy komfortu życia w sferze zawodowej i osobistej.

Ostatni, ale niezwykle wyjątkowy jest rozdział *Moje życie ze szpiczakiem. Historie pacjentów i ich rodzin*, przygotowany przez psychologa i samych chorych. Zawiera wypowiedzi osób chorujących na szpiczaka mnogiego oraz członków ich rodzin. Tematem rozmowy stały się nie tylko okoliczności towarzyszące postawieniu diagnozy i przebieg leczenia, ale przede wszystkim problem przeżywania swojej choroby i sposoby radzenia sobie z nią. Rozdział ten czyni książkę zupełnie wyjątkową w dziedzinie hematologii w Polsce.

Podobnie jak pierwsza książka, publikacja ta ma charakter interdyscyplinarny i z pewnością może być interesująca zarówno dla lekarzy specjalistów, jak i osób związanych z procesem terapeutycznym chorych na szpiczaka mnogiego. Niezwykle cenna wydaje się dla chorych, którzy są także współautorami książki, gdyż nie tylko omawia istotne aspekty choroby, ale daje nadzieję i pokazuje, że wspólne działania dają efekty. Polecam tę publikację lekarzom, pacjentom i osobom zaangażowanym w opiekę nad chorymi na szpiczaka mnogiego.

Dr hab. med. Grzegorz Mazur, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Akademii Medycznej we Wrocławiu

RECENZJA KSIĄŻKI

Szpiczak mnogi (*multiple myeloma*) jest chorobą ogólnoustrojową wywołaną wielogniskową proliferacją komórek plazmatycznych, zdolnych do produkcji homogennej (monoklonalnej) immunoglobulin, których geny uległy rekombinacji lub somatycznej hipermutacji. Idiotypowa rearanżacja genów immunoglobulin znacznie wyprzedza złośliwą transformację plazmocytów, które muszą osiągnąć liczbę co najmniej 5×10^9 komórek, by produkowane przez nie białko monoklonalne ujawniło się w postaci ostrego „piku” w elektroforezie białek. Nieprzypadkowe aberracje chromosomalne, np. monosomia 13, translokacja 14q32, zaburzenia genetyczne obejmujące ras/p53, zaburzenia angiogenezy i uszkodzenia sieci cytokinowej, odpowiadają za przekształcenie prawidłowych plazmocytów w ekspansywny klon szpiczakowy, rozwój ognisk osteolizy w kościach i rozwój choroby. Do triady objawów klasycznego szpiczaka zalicza się: klonalny rozrost plazmocytów w szpiku, obecność białka monoklonalnego lub łańcuchów lekkich i zmiany kostne. Szpiczak jest jednak chorobą o bardzo wielu obliczach; może wystąpić w postaci asymptomatycznej, tłęcej się lub przeciwnie, w formie bardzo agresywnej, manifestującej się ciężką niewydolnością nerek, zespołem nadlepkkości, hiperkalcemią, ciężką niedokrwistością i innymi stanami zagrażającymi życiu.

Książka *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia* jest drugą publikacją dotyczącą szpiczaka pod redakcją dra med. Artura Jurczyszyna i prof. dra hab. Aleksandra B. Skotnickiego. W pierwszej, zatytułowanej *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, zaproszeni do współpracy autorzy podjęli trud opisanie mechanizmów prowadzących do rozwoju szpiczaka i innych dyskrazji plazmocytowych oraz przedstawili możliwości leczenia przyczynowego z zastosowaniem nowych leków i megachemioterapii. Niniejsza publikacja jest kontynuacją tego dzieła. Uwzględniając heterogenność obrazu szpiczaka i innych dyskrazji plazmocytowych, autorzy przedstawili leczenie niedokrwistości i powikłań infekcyjnych, symptomatologię zmian w jamie ustnej, problemy endokrynologiczne, objawy ze strony układu kostno-stawowego w tej chorobie oraz powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii. Znanicy tematu omówili amyloidozę i inne rzadkie postaci dyskrazji plazmocytowych oraz ostre powikłania występujące u chorych na szpiczaka.

Na uwagę zasługuje przedstawienie problemów związanych z zespołem wyniszczenia nowotworowego, żywieniem chorego na szpiczaka, jak również bardzo szczegółowe omówienie zasad profesjonalnej opieki pielęgniarskiej nad takim pacjentem.

Atutem tej publikacji jest niewątpliwie zwrócenie uwagi na ważne aspekty psychiatryczno-psychologiczne dotyczące chorych, ale także możliwości pomocy psychologicznej zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny i lekarza. Na szczególną uwagę zasługuje rozdział poświęcony nadziei, która może być czynnikiem leczącym lub destabilizującym w przebiegu choroby.

Kształcące są opisy chorych na szpiczaka, będące własnymi doświadczeniami lekarza, jak i historiami opisanymi przez pacjentów.

Moim zdaniem książka *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia* pod redakcją dra med. Artura Jurczyszyna i prof. dra hab. Aleksandra B. Skotnickiego jest przykładem

holistycznego podejścia do chorego, jest adresowana zarówno do licznych specjalistów: hematologów, nefrologów, stomatologów, reumatologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu, pacjentów i ich rodzin.

Dr hab. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Akademii Medycznej we Wrocławiu

Anna Dmoszyńska

Zasady leczenia szpiczaka mnogiego
w oparciu o zalecenia Polskiej Grupy
Szpiczakowej na rok 2011

*Principles of multiple myeloma therapy
based on Polish Myeloma Study Group
recommendations for 2011*

Streszczenie

W pracy przedstawiono zaktualizowane zalecenia dotyczące zasad leczenia szpiczaka plazmocytozowego proponowane przez Polską Grupę Szpiczakową.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozowy, rozpoznanie, nowe leki, rozważania terapeutyczne

Abstract

In this article we described up-dated diagnostic and therapeutic recommendations proposed by Polish Myeloma Study Group

Key words: multiple myeloma, diagnosis, new drugs, therapeutic considerations

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytozowy, *multiple myeloma*, MM) jest nieuleczalną chorobą rozrostową (nowotworową) wywodzącą się z limfoidalnych komórek B.

Angielski akronim CRAB (C – *calcium*, R – *renal insufficiency*, A – *anaemia*, B – *bone lesions*) obejmuje narządowe następstwa w pełni rozwiniętej choroby (tab. 1.1). Pełnoobjawowy szpiczak musi być jasno zdefiniowany w odróżnieniu od bezobjawowej monoklonalnej gammopatii (MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) i tlącej postaci szpiczaka (SMM – *smouldering multiple myeloma*), ponieważ chorzy z MGUS i SMM nie wymagają leczenia.

Objaw	Kryteria diagnostyczne
Hiperkalcemia (C)	Stężenie wapnia w surowicy przekraczające górną granicę normy >0,25 mmol/l (1 mg/dl) lub stężenie >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
Niewydolność nerek (R)	Kreatynina >173 mmol/l (>1,9 mg/dl)
Niedokrwistość (A)	Hemoglobina co najmniej 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub Hb <10 g/dl
Zmiany kostne (B)	Zmiany osteolityczne lub osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi (w diagnostyce może być konieczne zastosowanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej)
Inne zaburzenia	Zespół nadlepkkości, amyloidoza, nawracające zakażenia bakteryjne (>2 epizody w ciągu 12 mies.)
CRAB – narządowe następstwa w postaci hiperkalcemii (C), niewydolności nerek (R), niedokrwistości (A), zmian kostnych (B)	

Tab. 1.1. Narządowe następstwa rozwoju MM

Zidentyfikowano pewne niekorzystne czynniki rokownicze, przy czym szczególnie duże znaczenie ma stężenie β_2 mikroglobuliny i albuminy, na podstawie których opracowano międzynarodową klasyfikację prognostyczną (ISS – International Staging System), która zastąpiła w praktyce klinicznej system Durie-Salmona [Greipp i wsp. 2005].

Stadium 1	$\beta_2m < 3,5$ mg/l Alb $\geq 3,5$ g/dl	śr. przeżycie 62 mies.
Stadium 2	$\beta_2m < 3,5$ mg/l Alb $< 3,5$ g/dl lub $\beta_2m 3,5-5,5$ mg/l	śr. przeżycie 44 mies.
Stadium 3	$\beta_2m > 5,5$ mg/l	śr. przeżycie 29 mies.

Tab. 1.2. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS)

W ostatniej dekadzie obserwujemy wyraźny postęp w leczeniu tej nieuleczalnej dotąd choroby. Leki wprowadzone w ostatnich latach, ukierunkowane na różne drogi przewodzenia sygnałów w komórce szpiczakowej, ingerują w mechanizmy proliferacji, apoptozy i angiogenezy. Leki te wpływają także na interakcję między komórką szpiczakową a komórkami podścieliska szpiku. Do leków stosowanych aktualnie w leczeniu szpiczaka należą: talidomid i jego nowszy analog lenalidomid oraz inhibitor proteasomu bortezomib.

Obecnie się uważa, że nowoczesne podejście do terapii indukcyjnej u wszystkich chorych powinno obejmować układy skojarzonej terapii w oparciu o talidomid, bortezomib lub lenalidomid. Te nowe leki są zarejestrowane do leczenia nie tylko opornych postaci szpiczaka plazmocytozowego, ale – jak to jest w przypadku talidomidu i bortezomibu – mają wskazania również jako leki tak zwanego pierwszego rzutu. Nowe leki są kojarzone nie tylko z cytostatykami czy deksametazonem, ale ostatnio coraz częściej także między sobą. Takie połączenie leków w schematach trój- czy czterolekowych owocuje dużym (90–100%) odsetkiem odpowiedzi na leczenie i – co jest niezwykle ważne – większość w ten sposób leczonych chorych osiąga remisję całkowitą (CR – *complete remission*) [Kumar i wsp. 2009] oraz bardzo dobrą częściową (VGPR – *very good partial remission*). Nie ma wątpliwości co do tego, że zastosowanie tych leków przyczyniło się do ponaddwukrotnego przedłużenia czasu przeżycia w porównaniu z grupą chorych, u których nie stosowano takiego leczenia [Harousseau 2010]. Co więcej, stosując te kluczowe w leczeniu szpiczaka leki, można uzyskać również poprawę czynności nerek u 80–94% chorych w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią, przy czym taką poprawę obserwuje się u około 60% chorych [Kumar 2010].

Niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia jest również to, że u chorych z niekorzystnymi czynnikami cytogenetycznymi, jak np. t(4;14), leki takie jak bortezomib czy lenalidomid mogą przełamywać przynajmniej częściowo oporność na leczenie, którą obserwuje się w razie stosowania konwencjonalnych schematów cytostatycznych, takich jak np. VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon).

Przed erą nowych leków stratyfikacja leczenia polegała przede wszystkim na ustaleniu, czy pacjent jest kandydatem do chemioterapii dużymi dawkami (HDT – *high dose therapy*) wspomaganą transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych pobranych najczęściej z krwi obwodowej (PBSCT – *peripheral blood stem cell transplantation*) [Dmoszyńska i wsp. 2009]. Obecnie, kiedy nowe leki stosowane są w leczeniu indukcyjnym, kwalifikacja do HDT + PBSCT jest mniej oczywista i może być odłożona do czasu nawrotu choroby.

W świetle ogromnego postępu, a być może przełomu, który dokonał się w leczeniu szpiczaka mnogiego, niektórzy badacze zaczynają kwestionować znaczącą rolę HDT +

PBSCT. Wiele badań z randomizacją w ostatnich latach wykazało przewagę HDT + PBSCT nad konwencjonalną chemioterapią, jednak obecnie, po ponad 25 latach doświadczeń w erze nowych leków o działaniu immunomodulującym, nadeszła pora na podsumowanie wyników i postawienie nowych celów przed tą procedurą. Jednym z wielu pytań, na które szuka się odpowiedzi, jest pytanie o czas wykonania HDT + PBSCT. Czy należy ją przeprowadzić szybko po ustaleniu rozpoznania, czy też można wykonać ją później? Podkreśla się, że wczesna transplantacja skutkuje lepszą jakością życia. Co do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS – *overall survival*) i czasu wolnego od progresji choroby (PFS – *progression free survival*), jest sporo kontrowersji [Kapoor i wsp. 2009]. Badania grupy francuskiej IFM wykazały przewagę HDT + PBSCT co do wydłużenia OS w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią [Attal i wsp. 1996]. Natomiast badania grupy hiszpańskiej nie wykazały różnic w obu grupach chorych pod względem OS i EFS. Badania te jednak nie uwzględniają chorych leczonych *up front* nowymi lekami oraz nowych protokołów kondycjonujących. W ostatnim okresie do procedury kondycjonowania wprowadzono bortezomib, gdyż wykazano, że lek ten czyni komórki szpiczaka bardziej wrażliwymi na melfalan [Landis-Piowar i wsp. 2006].

Kwalifikując chorych do leczenia, należy uwzględniać trzy grupy czynników. Pierwsza to czynniki zależne od pacjenta, takie jak: wiek, stan wydolności życiowej, czynność nerek i współistniejące choroby. Druga grupa związana jest z samą chorobą i uwzględnia masę choroby, zaburzenia cytogenetyczne i sygnaturę profilu ekspresji genów (GEP – *gene expression profiling*). Trzecia grupa związana jest z leczeniem i obejmuje jego charakterystykę, tj. uzyskany odsetek i „głębokość odpowiedzi” (*depth response*), okres wolny od objawów choroby (EFS – *event free survival*), OS i toksyczność związaną z leczeniem.

Na podstawie badań cytogenetycznych wśród chorych na szpiczaka można wyróżnić trzy grupy rokownicze [Avet-Loiseau i wsp. 2007].

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
Niekorzystna sygnatura w metodzie GEP	del (13) metodą cytogenetyczną	t (11;14) t (6;14)
del 17p t (14;16) → met. FISH t (14;20)	hipodiploidia t (4;14) met. FISH	hiperdiploidia
GEP – profilowanie ekspresji genów (<i>gene expression profiling</i>)		

Tab. 1.3. Grupy ryzyka cytogenetycznego według Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM)

Grupę dużego ryzyka stanowi 20% chorych, grupa pośredniego ryzyka to też około 20% chorych i największa grupa, bo około 60%, obejmuje chorych z ryzykiem standardowym.

Jeśli chodzi o niekorzystne czynniki cytogenetyczne takie jak del 17p, to u chorych leczonych konwencjonalną chemioterapią (CC – *conventional chemotherapy*) średni czas przeżycia waha się w przedziale 10–16 miesięcy. Nasuwa się pytanie, czy istnieje jakaś terapia, która może niwelować niekorzystne czynniki rokownicze? Nie ma perspektywnych

badan ocenających stopień zniwelowania ryzyka niekorzystnych czynników cytogenetycznych. Sugerowano, że podtrzymywanie talidomidem może przełamać niekorzystny efekt u chorych z dużym ryzykiem, jednak nie ma po temu przekonujących przesłanek. W kilku dużych badaniach klinicznych nie wykazano korzystnego wpływu talidomidu, natomiast w badaniu Barlogiego i wsp. obserwowano, że talidomid może częściowo niwelować niekorzystne oddziaływanie cytogenetyczne [Barlogie i wsp. 2008]. Z kolei badanie grupy angielskiej (MRC. Myeloma IX trial) wykazało, że u chorych z delecją 17p zastosowanie talidomidu może wpłynąć na skrócenie czasu całkowitego przeżycia [Morgan i wsp. 2010].

Duże nadzieje wiązano z nowym analogiem talidomidu – lenalidomidem. Potwierdzono, że niekorzystny wpływ del_13 i t(4;14) może być osłabiony przy zastosowaniu lenalidomidu, ale u chorych z delecją 17p nie wykazano korzystnego wpływu tego leku [Richardson i wsp. 2008].

Czy bortezomib przełamuje oporność na leczenie?

Badania grupy włoskiej, która porównywała trzy schematy skojarzone z bortezomibem: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid), nie wykazały różnic pod względem odsetków odpowiedzi między grupami z del 13 i t(4;16) lub del 17p a grupą bez zaburzeń. A zatem bortezomib może osłabiać niekorzystne rokowanie u chorych z zaburzeniami cytogenetycznymi, co potwierdzono także w innych badaniach [Palumbo i wsp. 2009, Mateos i wsp. 2009, Avet-Loiseau i wsp. 2009].

Jakie są obecnie opcje leczenia indukcyjnego u nowo zdiagnozowanych chorych?

Bardzo ciekawe badanie III fazy „Evolution” zostało zaprezentowane przez Kumara i wsp. w czasie spotkania ASH w Nowym Orleanie w roku 2009, w którym porównano trzy schematy zawierające bortezomib: VDR (bortezomib, deksametazon, lenalidomid), VDC (bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid) i VDCR (bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid, lenalidomid). We wszystkich schematach uzyskano odpowiedź u ponad 90% chorych, przy czym w schematach zawierających lenalidomid (VDR i VDCR) odpowiedź większą niż na VGPR – u 55–59% chorych. Mając na uwadze tak duży odsetek bardzo dobrych odpowiedzi, Kumar i wsp. proponują, aby układy te były stosowane jako leczenie indukcyjne u nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka, którzy następnie mogliby być rozważani jako kandydaci do opcjonalnego stosowania HDT + PBSCT jako konsolidacji [Kumar i wsp. 2009].

LECZENIE STARSZYCH CHORYCH

Chorym w starszym wieku, to jest po 70. roku życia, proponuje się schematy mniej toksyczne, zwykle dwu- lub trójlekowe. Uważa się, że u chorych z uszkodzeniem serca

czy obciążonych dużym ryzykiem zakrzepicy w układzie PAD (bortezomib, dokso-rubicyna, deksametazon) antracyklinę należy zastąpić cyklofosfamidem [Oakervee i wsp. 2005].

Należy jednak podkreślić, że pacjenci w starszym wieku różnią się między sobą stanem ogólnym oraz współistniejącymi chorobami. U części z nich można z powodzeniem podać chemioterapię w pełnej dawce, a u innych chorych leczenie należy stosować w dawkach zredukowanych. W tabeli 1.4 podano dostosowanie dawek do wieku pacjenta.

Lek	Chorzy w wie- ku 65–70 lat	Chorzy w wieku >75 rż.	Dalsza reduk- cja dawki
Deksametazon (dawka tygodniowa)	40 mg	20 mg	10 mg
Melfalan (1–4 dni)	0,25 mg/kg	0,18 mg/kg	0,13 mg/kg
Talidomid (dawka dobową)	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomid (dawka dobową)	25 mg	15 mg	10 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² 2 x tyg.	1,3 mg/m ² 1 x tyg.	1,0 mg/m ² 1 x tyg.

Tab. 1.4. Zalecane dawki leków w zależności od wieku pacjenta [Palumbo i wsp. 2009]

U chorych starszych standardem pozostaje schemat trójlekowy MPT (melfalan, prednizon, talidomid) [Palumbo i wsp. 2006].

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	4 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–7	cykle powtarzane co 4 tygodnie (do 6 tyg.)
Prednizon	40 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–7	
Talidomid	100 mg	<i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	
Porównanie MPT z klasycznym układem MP				
	MPT	MP		
OR	76%	48%		
CR	28%	7%		
PFS	33 mies.	14 mies.		
MPT – melfalan, prednizon, talidomid; MP – melfalan, prednizon; <i>p.o.</i> – doustnie				

Tab. 1.5. Schemat trójlekowy MPT dla starszych chorych [Palumbo i wsp. 2006]

Leczenie prowadzi się zwykle ambulatoryjnie, gdyż wszystkie leki przyjmuje się doustnie.

W 6 badaniach III fazy oceniających skuteczność schematu MPT wykazano zarówno zwiększenie odsetków całkowitych i bardzo dobrych odpowiedzi na leczenie, jak i wydłużenie PFS w porównaniu z konwencjonalnym schematem MP. Natomiast w 4 badaniach wykazano także wydłużenie OS [Palumbo 2010].

W badaniu wieloośrodkowym VISTA (melfalan, prednizon, bortezomib), w którym uczestniczyły również polskie ośrodki, wykazano znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitych i co najmniej bardzo dobrych częściowych w porównaniu z MP (41% vs. 8%). Mediana czasu OS wyniosła 43,1 miesiąca, a w przypadku MPV nie osiągnięto jeszcze mediany [San Miguel i wsp. 2008].

Szczegółnej troski wymagają też chorzy z niewydolnością nerek, którą stwierdza się u około 30% chorych już w momencie ustalania rozpoznania.

Bardzo ważne jest właściwe nawodnienie pacjenta, a także unikanie leków nefrotoksycznych. Niewydolność nerek nie stanowi przeciwwskazania do leczenia. W tabelach 1.6 i 1.7 przedstawiono wskazania do redukcji dawki najczęściej stosowanych leków w przypadku szpiczaka mnogiego.

Lek	Wydalanie przez nerki	Redukcja dawki
Talidomid	talidomid mniej niż 1%, aktywne metabolity wykrywane w moczu	niewymagana, tylko dokładne monitorowanie
Bortezomib	nie	nie
Lenalidomid	tak	tak
Melfalan	tak	tak
Dokсорubicyna	nie	nie
Deksametazon	nie	nie

Tab. 1.6. Leczenie chorych z niewydolnością nerek

Lek	Klirens kreatyniny	Dawka
Kwas kłodronowy (KK)	30–60 ml/min	bez modyfikacji
Kwas pamidronowy (KP)	10–30 ml/min	KK 50% dawki KP 30 mg w 2–4-godzinnej infuzji KZ przeciwwskazany
Kwas zoledronowy (KZ)	<10 ml/min	KK przeciwwskazany KP 30 mg w 2–4-godzinnej infuzji KZ przeciwwskazany

Tab. 1.7. Zalecane dawki bisfosfonianów w niewydolności nerek

Nowe leki stosowane w leczeniu szpiczaka wykazują również działania niepożądane. W tabeli 1.8 przedstawiono najczęściej występujące objawy niepożądane.

Objaw	Talidomid	Bortezomib	Lenalidomid
Neutropenia	–	–	+
Małopłytkowość	–	+	+
Neuropatia	+	+	–
Zaparcia	+	+/-	+/-
Biegunka	–	+	–
Zakrzepica	+	–	+
Senność	+	–	–
Zmęczenie	+	+	+

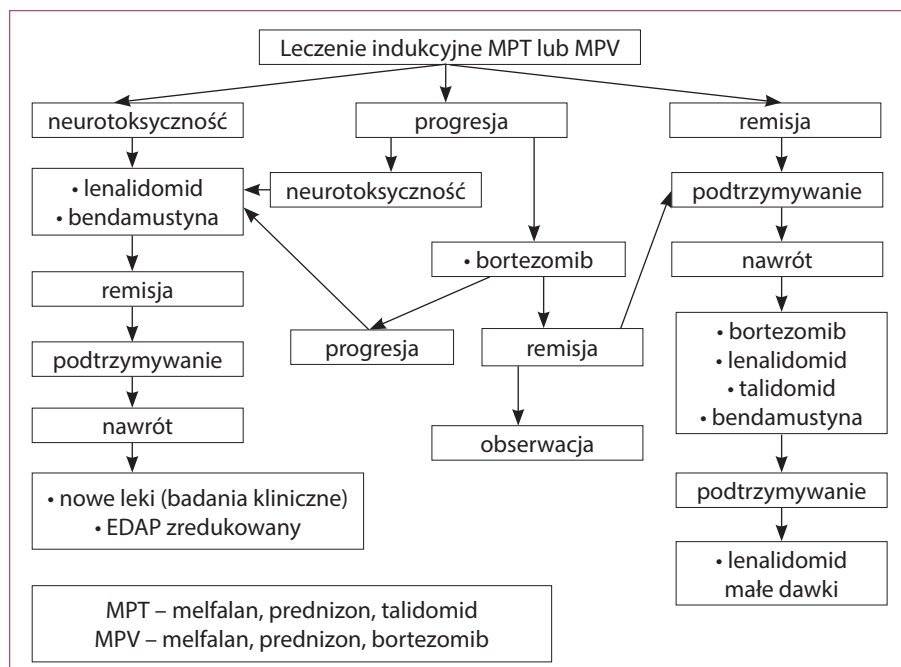
Tab. 1.8. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem nowych leków

Jednym z najbardziej dokuczliwych objawów jest polineuropatia, którą obserwuje się u chorych leczonych talidomidem i bortezomibem. W tabeli 1.9 podano schemat postępowania w przypadku polineuropatii.

Neuropatia (stopień wg WHO)	Talidomid	Bortezomib
I	bez leczenia	bez leczenia
I (z bólem) lub II	redukcja dawki do 50% lub przerwa w leczeniu	redukcja do 1 mg/m ²
II (z bólem) lub III	przerwanie podawania leku do ustąpienia neuropatii bądź do zmniejszenia do polineuropatii I stopnia, ponowne leczenie: 50% redukcja leku	przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia polineuropatii, ponowne leczenie w dawce 0,7 mg/m ² 1 x tyg.
IV	zaprzeszanie leczenia	zaprzeszanie leczenia
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)		

Tab. 1.9. Postępowanie w przypadku polineuropatii po talidomidzie i bortezomibie

Na rycinie 1.1 przedstawiono proponowany przez Polską Grupę Szpiczakową algorytm leczenia starszych chorych, którzy nie są kandydatami do HDT i PBSCT.



Ryc. 1.1. Leczenie chorych niekwalifikujących się do HDT i PBSCT

LECZENIE MŁODSZYCH CHORYCH

U chorych przed 70. rokiem życia i w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć możliwość zastosowania schematu HDT + PBSCT. U pacjentów tych leczenie wstępne rozpoczyna się od zastosowania 3 lub 4 cykli chemioterapii w układzie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub VTD.

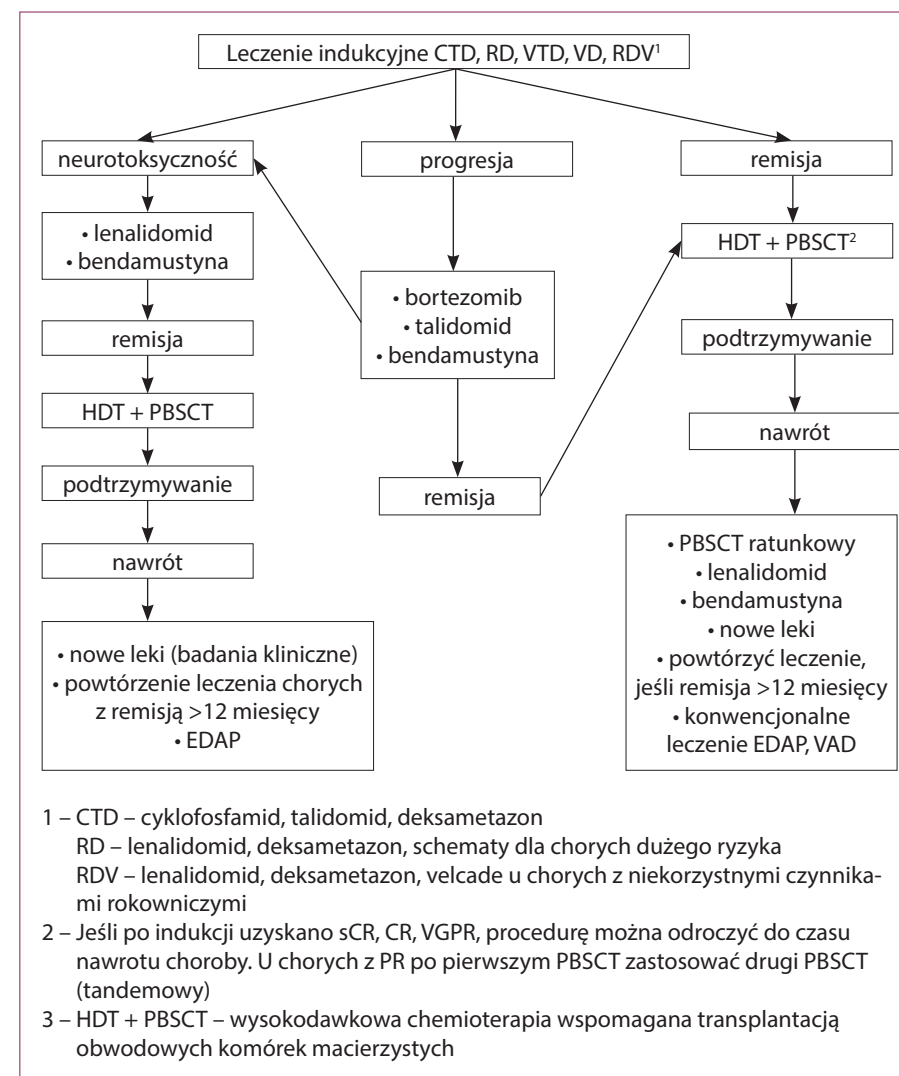
Lek	Dawkowanie i droga podania	Dzień podania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d <i>i.v.</i>	1	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
	lub 625 mg/m ² /d <i>p.o.</i>	1 lub dawka podzielona w dniach 1–4	
Talidomid*	100 mg/d <i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	
Deksa-metazon	20 mg/d <i>p.o.</i>	1–4 9–12	

* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75–150 mg/d *p.o.* lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej *s.c.*

Tab. 1.10. Schemat trójkowy CTD według Polskiej Grupy Szpiczakowej

W schemacie VTD cyklofosfamid zastąpiony jest bortezomibem.

W razie nieuzyskania co najmniej remisji częściowej (PR – *partial remission*), co uznaje się za oporność pierwotną, należy zastosować inny schemat chemioterapii (ryc. 1.2).



Ryc. 1.2. Leczenie chorych kwalifikujących się do HDT i PBSCT³

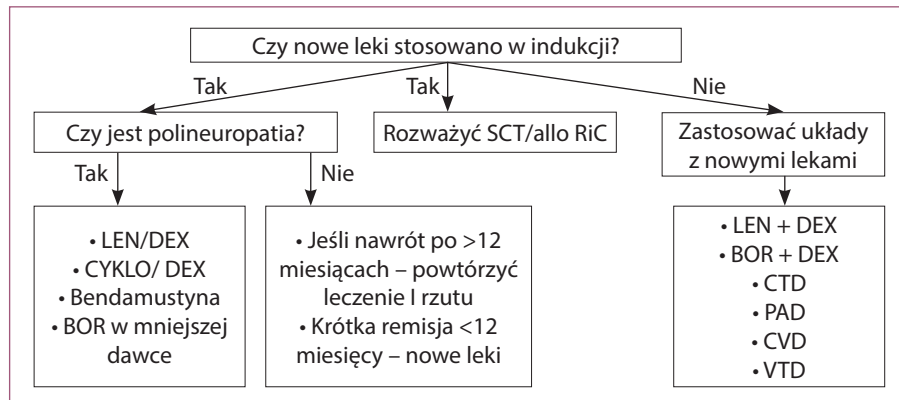
W niektórych krajach europejskich stosuje się również inne schematy indukujące, jak np. RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon). Jeśli u chorego wykonano badania cytogenetyczne, które wskazują na duże ryzyko oporności, to leczenie należy rozpocząć od razu od układów zawierających bortezomib lub lenalidomid, co pozwoli przynajmniej częściowo przełamać oporność na leczenie. U chorych, u których uzyskano co najmniej PR, można zaplanować HDT + PBSCT jako konsolidację po leczeniu indukcyjnym, ale można też poczekać do czasu nawrotu choroby i wykonać ją jako tak zwane leczenie ratunkowe.

NAWRÓT CHOROBY

Na rycinie 1.3 przedstawiono schemat postępowania leczniczego w przypadku nawrotu choroby. Przed podjęciem decyzji o wyborze terapii należy dokonać oceny agresywności nawrotu oraz odpowiedzi na poprzednie leczenie i czasu jej trwania. Wybór leczenia będzie także zależał od chorób towarzyszących, zwłaszcza układu krążenia. Według zaleceń NCCN można powtórzyć pierwotne leczenie, jeśli nawrót nastąpi po ponad 6 miesiącach, ale zalecenia europejskie proponują powtórzenie tego samego leczenia, gdy nawrót nastąpi po 12 miesiącach [NCCN Practice Guidelines in Oncology 2010]. W przypadku nawrotu w okresie krótszym niż 6 miesięcy konieczna jest zmiana leczenia.

W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi bendamustyna – lek cytostatyczny wykazujący strukturalne podobieństwo do leków alkilujących i analogów purynowych. Lek ten został zsyntetyzowany w latach 60. XX wieku w dawnej NRD, ale dopiero niedawno zwrócono uwagę na jego niezwykle właściwości i dużą skuteczność terapeutyczną w przypadku chłoniaków nieziarniczych, a także szpiczaka plazmocytoowego [Pönish i wsp. 2006]. U chorych na szpiczaka bendamustynę stosuje się w połączeniu z talidomidem, lenalidomidem, bortezomibem i deksametazonem. Odsetek odpowiedzi u chorych, którzy otrzymali kilka rzutów leczenia, wynosi 60–80% [Lentzsch i wsp. 2010].

Jeśli istnieje możliwość udziału danego chorego w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych leków, to należy mu to zaproponować.



Ryc. 1.3. Schemat postępowania leczniczego w przypadku nawrotu choroby

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Ostatnio trwają ożywione dyskusje dotyczące leczenia podtrzymującego. Leczenie to ma zarówno gorących zwolenników, jak i przeciwników. Obecnie nie ma powszechnie akceptowanego sposobu leczenia podtrzymującego, w ramach którego stosowano kortykosteroidy, bisfosfoniany, interferon α , talidomid, ale nie wykazano wpływu tego rodzaju postępowania na wydłużenie OS. Wielkie nadzieje wiąże się z lenalidomidem, jednak czas obserwacji chorych jest jeszcze zbyt krótki i nie ma rekomendacji do stosowania tego preparatu w schemacie leczenia podtrzymującego.

W roku 2010 na spotkaniu EHA w Barcelonie przedstawiono wyniki badania MM-015, które wykazało, że chorzy leczeni układem MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid), u których następnie stosowano leczenie podtrzymujące lenalidomidem w dawce 10 mg, odnieśli korzyść z takiego postępowania; 61% chorych poddanych podtrzymującemu leczeniu lenalidomidem pozostawało bez objawów progresji w okresie 2 lat, w porównaniu z 10% chorych leczonych układem MPR, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego [Palumbo 2010].

Trwają intensywne badania nad oceną bortezomibu w leczeniu podtrzymującym. Grupa holenderska HOVON wykazała wydłużenie PFS u chorych leczonych lenalidomidem, jednak aktualnie nie dysponujemy wynikami badań klinicznych z randomizacją, potwierdzających skuteczność bortezomibu w leczeniu podtrzymującym [Ghobrial i Stewart 2009].

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Leczenie wspomagające jest integralną częścią leczenia szpiczaka mnogiego i powinno być stosowane u wszystkich chorych, w każdej fazie choroby. Leczenie to obejmuje postępowanie mające na celu zapobieganie niewydolności nerek, zahamowanie destrukcji kości, leczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie. Skuteczne leczenie wspomagające wymaga współpracy hematologa z lekarzami innych specjalności, takimi jak ortopeda, radioterapeuta, neurolog, stomatolog i psychoterapeuta. Szczegóły dotyczące tego leczenia opisano w innych publikacjach [Kraj 2009, Bilińska i wsp. 2008, Kłoczko 2009, Meder 2009, Mazurkiewicz 2009, Mańko 2009, Pudełek 2010, Rażny 2010, Chmielarczyk-Koszykowska 2010].

PODSUMOWANIE

Zastosowanie nowych leków ukierunkowanych na komórki szpiczaka i komórki podścieliska szpiku przyczyniło się do uzyskania niezwykle dużych odsetków odpowiedzi na leczenie, niejednokrotnie przekraczających 90%, co przełożyło się u znacznej części chorych na wydłużenie PFS i OS. W przyszłości terapia chorych na szpiczaka będzie oznaczać leczenie ukierunkowane molekularnie obejmujące zarówno nowe leki immunomodulujące [Lacy i wsp. 2009], jak i nowe inhibitory proteasomów [Vij i wsp. 2009], inhibitory białek szoku cieplnego i deacetylazy histonowej oraz przeciwciała monoklonalne. Kombinacja tych leków pozwoli u znacznej większości chorych uzyskać trwałą remisję całkowitą, a u niektórych z nich możliwe będzie wyleczenie.

Piśmiennictwo

- Attal M., Harrousseau J-L., Stoppa M. i wsp. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996; 335: 91–97.
 Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P. i wsp. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma. The experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood 2007; 109: 3489–3495.

- Avet-Loiseau H., Moreau P., Mathiot C. i wsp. *Introduction with Velcade and dexamethasone partially overcomes the poor prognosis of t(4;14) but not that of del (17p) in young patients with multiple myeloma.* Blood 2009; 114: abstr. 957.
- Barlogie B., Anaissie E., Haessler J. i wsp. *Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma.* Cancer 2008; 113: 355–359.
- Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Dmoszyńska A. *Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego.* Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współczesna Onkologia 2008; 12: 441–446.
- Chmielarczyk-Koszykowska J. *Leczenie paliatywne i przeciwbólowe w szpiczaku mnogim.* W: Jurczyszyn A., Skotnicki A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Wrocław 2010: 344–354.
- Dmoszyńska A., Kraj M., Walter-Croneck A. i wsp. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego.* Acta Haemat Pol 2009; 40: 747–776.
- Ghobrial J.M., Stewart A.K. *ASH evidence-based guidelines: what is the role of maintenance therapy in the treatment of multiple myeloma.* Hematology 2009; 587–589.
- Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. *International staging system for multiple myeloma.* J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.
- Harousseau J.L. *Clinical management of myeloma. State of the art.* Cancer Treat Rev 2010; 36: 51–52.
- Kapoor P., Kumar S., Fonseca R. i wsp. *Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone.* Blood 2009; 114: 518–521.
- Kłoczko J. *Powikłania zakrzepowe.* W: Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Warszawa 2009: 263–274.
- Kraj M. *Choroba kostna.* W: Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Warszawa 2009: 243–254.
- Kumar S., Flinn J.W., Hari P.N. i wsp. *Novel three and four-drug combination of bortezomib dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi center, randomized, phase 2 EVOLUTION study.* Blood 2009; 114: abstr. 127.
- Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. i wsp. *Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of myeloma and riskadapted therapy (mSmart) consensus guidelines.* Mayo Clin Proc 2009; 84: 1095–1100.
- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.* Blood 2008; 111: 2516–2520.
- Kumar S.K. *Multiple myeloma-current issues and controversies.* Cancer Treat Rev 2010; 36: 53–11.
- Lacy M.P., Hayman S.R., Gertz M.A. i wsp. *Pomalidomide plus-low dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma.* J Clin Oncol 2009; 27: 5007–5014.
- Mańko J. *Leczenie niedokrwistości.* W: Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Warszawa 2009: 281–290.
- Mateos M-V., Oriol A., Martinez J. i wsp. *A prospective multicenter, randomized trials of bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) vs bortezomib/thalidomide/prednisone (VTD) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) vs bortezomib/prednisone (VP) in elderly untreated pts with multiple myeloma.* Blood 2009; 114: abstr. 3.
- Mazurkiewicz T. *Leczenie ortopedyczne.* W: Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Warszawa 2009: 231–242.
- Meder J., Brzeska B. *Zasady radioterapii.* W: Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Warszawa 2009: 209–230.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology V.2.2010. <http://www.nccn.org>. April 2010.
- Oakervee H.E., Popat R., Curry N. i wsp. *PAD combination therapy (PS 341) bortezomib, doxorubicin and dexamethasone for previously untreated patients with multiple myeloma.* Br J Haematol 2005; 129: 755–762.
- Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. i wsp. *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus talidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial.* Lancet 2006; 367: 825–831.
- Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. i wsp. *Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) followed by bortezomib and thalidomide for initial treatment of elderly multiple myeloma patients.* Blood 2009; 114: abstr. 128.
- Pönish W., Mitron P.S., Merkle K. i wsp. *Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone a randomized phase III study.* J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 205–212.
- Pudełek K., Reinfuss M. *Radioterapia radykalna i paliatywna w szpiczaku plazmocytoowym.* W: Jurczyszyn A., Skotnicki A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Wrocław 2010: 248–258.

- Raźny M. *Szpiczakowa choroba kostna. Leczenie wspomagające-zastosowanie bisfosfonianów.* W: Jurczyszyn A., Skotnicki A. (red.) *Szpiczak mnogi.* Wrocław 2010: 291–303.
- Richardson P., Lonial S., Jakubowiak A. i wsp. *Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of phase I/II study.* Blood 2008; 112: abstr. 92.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.* N Engl J Med 2008; 359: 906–917.
- Vij R., Wang J., Orlowski R.Z. i wsp. *Carfilzomib a novel proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma is associated with minimal peripheral neuropathic effects.* Blood 2009; 114: abstr. 430.

Aranesp®

aby przywrócić życiu siłę



Aranesp® zmniejsza objawy męczliwości u pacjentów z nowotworami pochodzenia pozaszpikowego otrzymujących chemioterapię poprzez wzrost stężenia Hb*

*JR Mel i wsp., *Car Med. Res Opin* 2008; 24(10): 2931-2942

Skrócona informacja o leku:

Aranesp (darbepoetyna alfa). Aranesp® ampulkostrzykawki: 150 µg, 500 µg. Aranesp® SureClick™, półautomatyczny wstrzykiwacz: 500 µg. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda ampulkostrzykawka zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (500 µg/ml). Każda ampulkostrzykawka zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml). **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampulkostrzykawce. Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu. **Wskazania:** Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego). **Dawkowanie u pacjentów z chorobą nowotworową:** Aranesp® należy podawać podskórnie pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤10 g/dl [6,2 mmol/l]) w celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie wyższej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężeń Hb wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania przez czas dłuższy stężenia Hb większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 µg (6,75 µg/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można podać dawkę 2,25 µg/kg mc. raz na tydzień. Jeżeli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne. Leczenie produktem Aranesp® należy kontynuować przez około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii. Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie Hb pozwalające opanować objawy niedokrwistości, produkt Aranesp podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg przez 300 µg do 150 µg. Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie Hb zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie Hb zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie produktem Aranesp. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia Hb co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio. Jeżeli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą, niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze. **Specjalne ostrzeżenia:** Niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erythropoezę, więc należy go skorygować. Reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwono-krwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa. Należy zachować ostrożność stosując Aranesp® u pacjentów ze schorzeniami wątroby, niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką. Stosowanie leku Aranesp® przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. **Pacjenci z chorobą nowotworową:** Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epotyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano by zastosowanie epotyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu. W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami łtymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie produktu Aranesp i innych leków pobudzających erythropoezę wiąże się ze: skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi poddawanych radioterapii, przy docelowym stężeniu hemoglobiny większym niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l); zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erythropoezę w tej populacji pacjentów. W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetłoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta. **Działania niepożądane:** Sporadyczne doniesienia opisują występowanie potencjalnie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki. Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych najczęstsze występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Aranesp to: wysypka/rumień, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe w tym zator tętnicy płucnej, obrzęki, ból w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane, które były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu to: aplazja układu czerwono-krwinkowego (w przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Aranesp musi zostać przerwane, a pacjenta nie należy przestawiać na inną rekombinowaną erytropoetynę), reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka, drgawki. **Podmiot odpowiedzialny:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061; NL-4817 ZK Breda, Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/01/185. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.** Aranesp® - kategoria dostępności Rpz (recepta zastrzeżona) Na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu.

www.niedokrwistosc.org.pl

AMGEN®

AMGEN Sp. z o.o.
ul. Ziota 59, 00-120 Warszawa
tel. (22) 581 30 00, fax (22) 581 30 01
www.amgen.com

Artur Jurchyszyn, Aleksander B. Skotnicki

Niedokrwistość oraz powikłania infekcyjne u chorych na szpiczaka mnogiego

Anemia and infectious complications in patients with multiple myeloma

Streszczenie

Szpiczak mnogi jest chorobą charakteryzującą się rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, obecnością białka monoklonalnego w osoczu lub moczu oraz zmianami destrukcyjnymi w kościach płaskich. Niedokrwistość często towarzyszy zaawansowanym postaciom choroby, korelując z klinicznym stadium szpiczaka, i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym; u 20–60% chorych przy rozpoznaniu wykrywa się łagodną lub umiarkowaną postać niedokrwistości i prawie wszyscy dotknięci niekontrolowaną długotrwałą chorobą stają się zależni od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Infekcje bakteryjne są główną przyczyną zachorowalności pacjentów ze szpiczakiem mnogim i ich zgonów. Obowiązkowe jest rozważanie profilaktyki antybiotykowej oraz profilaktyki przeciwwirusowej w podgrupie pacjentów obciążonych dużym ryzykiem rozwinięcia się poważnych infekcji. Określone zakażenia powinny być natychmiast opanowane za pomocą odpowiednich celowanych leków, skierowanych przeciw najbardziej prawdopodobnym patogenom. Leczenie wspomagające jest niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego u chorych na szpiczaka mnogiego.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, anemia, infekcja, terapia wspomagająca

Abstract

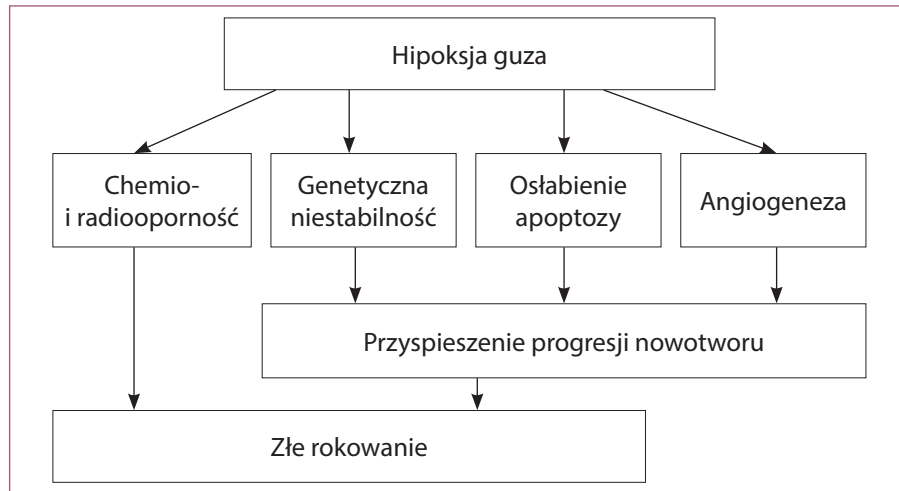
Multiple myeloma is a disease characterized by proliferation of plasma cells in bone marrow, the presence of monoclonal protein in serum and/or urine and destructive changes in bones. Anemia often accompanies advanced disease characters correlating with the clinical stage of myeloma and is a negative prognostic factor. From 20 to 60% of patients at diagnosis has mild or moderate form of anemia, and almost all patients with uncontrolled long-term illness become dependent on transfusions of red blood cells concentrates. Bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in patients with multiple myeloma. It is mandatory to consider prophylactic antibiotic and antiviral prophylaxis in the subgroup of patients at high risk of developing serious infections. Established infections should be promptly treated with appropriate targeted drugs directed against the most likely pathogens. Supportive care is an essential part of the therapeutic procedure in patients with multiple myeloma

Key words: multiple myeloma, anemia, infection, supportive care

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) jest chorobą rozrostową układu krwiotwórczego stanowiącą około 1% wszystkich nowotworów oraz blisko 15% pierwotnych hemocytopatii. Obserwacje wskazują, że w ostatnich latach częstość zachorowań na MM wyraźnie się zwiększa. Zachorowalność na MM kobiet i mężczyzn wynosi odpowiednio 3,2/100 000/rok i 4,7/100 000/rok. Choroba występuje najczęściej u osób pomiędzy 60. a 70. rokiem życia, chociaż w ostatnim okresie coraz częściej pojawia się przed 50. rokiem życia. Według statystyk w Stanach Zjednoczonych MM dwukrotnie częściej dotyka przedstawicieli populacji czarnej niż białej. Etiologia MM nie została dotychczas precyzyjnie poznana i wciąż trwają badania naukowe mające na celu jej ustalenie. Pewną rolę przypisuje się różnorodnym czynnikom genetycznym, środowiskowym oraz być może stymulacji antygenowej w przebiegu przewlekłych zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Choroba charakteryzuje się rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, obecnością białka monoklonalnego w osoczu lub moczu oraz zmianami destrukcyjnymi w kościach płaskich. Białko monoklonalne w osoczu stwierdza się u około 90% chorych na MM. Najczęstsze są postaci szpiczaka wytwarzającego immunoglobulinę klasy IgG, rzadziej – IgA, a sporadycznie – IgD, IgE i IgM. Do charakterystycznych cech choroby należy występowanie: osteolizy kostnej, anemii, niewydolności nerek oraz głębokich zaburzeń systemu immunologicznego. Wywołują one objawy kliniczne, prowadzące do znacznego pogorszenia jakości życia. Niekorzystne czynniki prognostyczne w przebiegu MM to:

- karyotyp: hipodiploidia, t(14;20), t(14;16), del 17p,
- duże stężenie β 2-mikroglobuliny w osoczu,
- małe stężenie albumin w osoczu,
- upośledzona funkcja nerek,
- duża aktywność dehydrogenazy mleczanowej w osoczu,
- duże stężenie interleukiny 6 (IL-6) w osoczu,
- duża rozległość zmian kostnych,
- hiperkalcemia,
- małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość,
- typ plazmoblastyczny rozrostu w szpiku kostnym,
- zły stan ogólny w chwili rozpoznania.

Niedokrwistość (anemia) często towarzyszy zaawansowanym postaciom choroby, korelując z klinicznym stadium MM [Durie i wsp. 1975] i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (ryc. 2.1). Szpiczak charakteryzuje się również zwiększonym ryzykiem infekcji w związku z głębokim deficytem immunologicznym. Odpowiednie leczenie wspomagające uważa się za istotne oraz konieczne w nowoczesnym podejściu do MM. Objawowa niedokrwistość, indukowana chemioterapią oraz chorobą samą w sobie, powinna być leczona erytropoetyną. Jednak nadal należy prowadzić badania kliniczne w celu potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa tej terapii wspomagającej. Ponadto należy brać pod uwagę profilaktykę infekcji i zakażeń, zwłaszcza u pacjentów trudno reagujących na leczenie (oporność lub słaba odpowiedź), a wykryte infekcje powinny być intensywnie opanowywane za pomocą celowanej antybiotykoterapii, antymikotterapii oraz terapii przeciwwirusowej, ponieważ mogą być bardzo groźne dla



Ryc. 2.1. Niedokrwistość jako niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych na nowotwory

chorych na MM. Kompleksowe działanie terapii wspomagającej może istotnie poprawić jakość ich życia w trakcie różnych etapów choroby. Przebieg choroby nowotworowej zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na leczenie. Czas przeżycia chorych jeszcze 10 lat temu wynosił średnio około 2–3 lat, a aktualnie, tj. w roku 2011 – dzięki nowym lekom – wydłużył się znacznie, bo do 7–10 lat, a nawet bardziej. Leczenie MM jest złożonym, wielokierunkowym procesem i powinno obejmować terapię choroby podstawowej, co oznacza, że niezbędna jest zawsze chemioterapia. Dodatkowo przy stosowaniu chemioterapii zasadniczą częścią postępowania jest profilaktyka i leczenie wspomagające destrukcji kostnej, bólu, niedokrwistości, niewydolności nerek, zmęczenia, zakażeń, hiperkalcemii i emocjonalnego wyczerpania. Nawet w postępującej chorobie odpowiednie leczenie wspomagające może znacząco poprawić jakość życia chorych. Dla zoptymalizowania wyników terapii idealne byłoby stałe współdziałanie hematologa z nefrologiem, radioterapeutą, ortopedą, neurochirurgiem, rehabilitantem i psychoonkologiem.

NIEDOKRWISTOŚĆ

Patogeneza niedokrwistości

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem w przebiegu MM [Birgegard i wsp. 2006]. U 20–60% chorych przy rozpoznaniu wykrywa się łagodną lub umiarkowaną postać niedokrwistości i prawie wszyscy dotknięci niekontrolowaną długotrwałą chorobą stają się zależni od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Do najczęstszych przyczyn niedokrwistości występującej u chorych na MM należą:

- wyparcie układu erytroidalnego przez nowotworowe plazmocyty,
- nieadekwatne do stopnia niedokrwistości wydzielanie erytropoetyny (EPO),

- skrócenie czasu przeżywania krwinek czerwonych,
- zaburzenia gospodarki żelazowej,
- bezpośredni wpływ nowotworowych komórek plazmatycznych na erytropoezę,
- działanie prozapalnych cytokin,
- zaburzenia apoptozy układu erytroidalnego,
- wtórna amyloidoza powodująca naciekanie szpiku i nerek.

W świetle aktualnych badań klinicznych szczególnie istotne wydają się dwie ostatnie przyczyny, prowadzące do zahamowania proliferacji i dojrzewania szeregu erytroidalnego, także u chorych bez dużego nacieku nowotworowego w szpiku [Grząsko 2004].

Osłabiona odpowiedź na leczenie EPO, obserwowana u większości chorych na MM z niedokrwistością, jest przenoszona przez cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworu α i interferon γ), które tłumią zarówno syntezę erytropoetyny [Faquin i wsp. 1992], jak i proliferację prekursorowych komórek erytrocytów [Denz i wsp. 1990], oraz prawdopodobnie przez zwiększone stężenie hepcydyny, która osłabia jelitową resorpcję żelaza i hamuje jego uwalnianie z puli zapasowej, prowadząc do funkcjonalnego niedoboru tego pierwiastka. Innym czynnikiem biorącym udział w osłabionej odpowiedzi na zastosowanie EPO jest zwiększona lepkość osocza, spowodowana przez duże stężenie paraproteiny [Singh i wsp. 1993]. Aktywowane makrofagi usuwają także lekko uszkodzone erytrocyty z krwiobiegu, tym samym skracając długość ich życia.

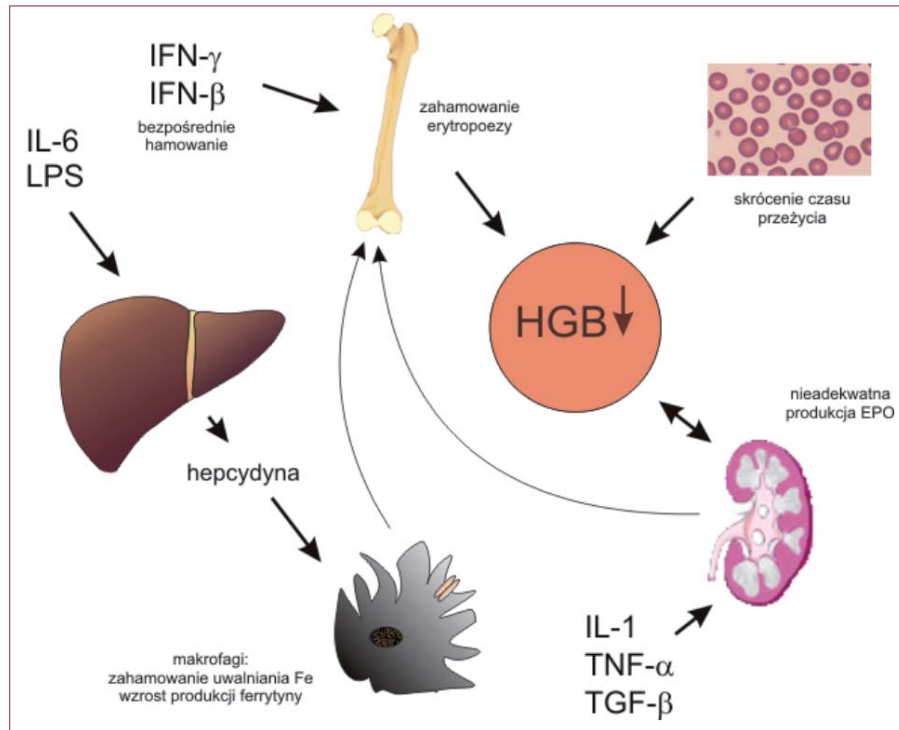
Niedokrwistość towarzysząca MM jest jedną z postaci niedokrwistości współistniejącej z chorobami przewlekłymi (ACD – *anemia of chronic disease*), która nazywana jest również zespołem cytokinowym, gdyż wytwarzane przez nowotwór i układ immunologiczny gospodarza cytokiny mają decydujący wpływ na ostateczne upośledzenie wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku kostnym [Dmoszyńska 2009].

Uważa się, że główne procesy odpowiedzialne za powstawanie ACD to:

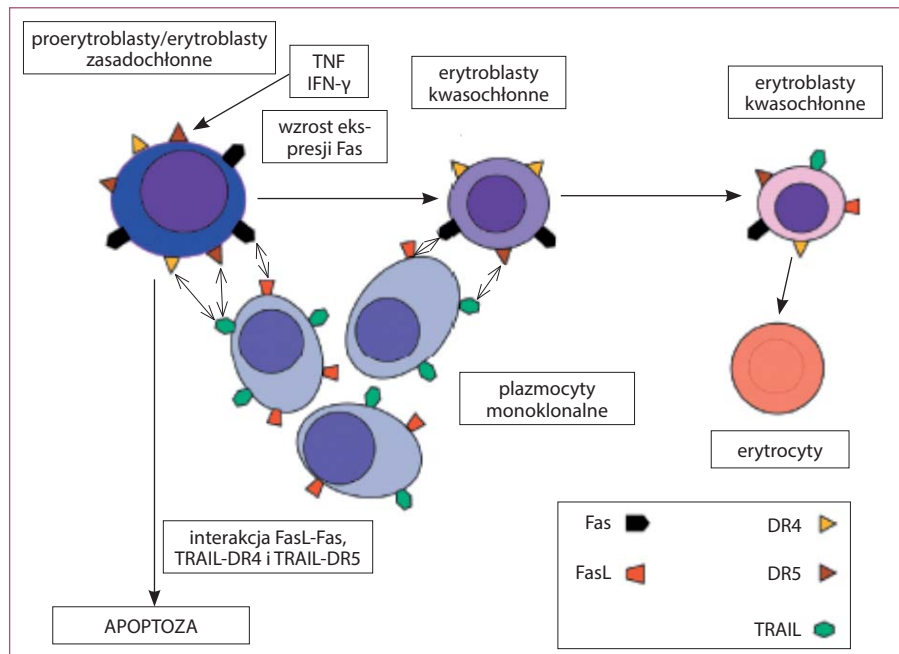
- łagodne skrócenie czasu życia krwinek czerwonych (<10%), które nie znajduje odbicia w zwiększonej produkcji krwinek czerwonych przez szpik kostny, ze względu na upośledzenie erytropoezy (niedobór żelaza do erytropoezy);
- upośledzona mobilizacja żelaza z zapasów układu siateczkowo-śródbłonkowego – upośledzenie erytropoezy;
- brak odpowiedniego wzrostu produkcji EPO (relatywny niedobór) oraz gorsza odpowiedź na nią erytroblastów;
- bezpośrednie hamowanie erytropoezy.

Jednym z silnych argumentów przemawiających za rolą EPO w ACD jest fakt, że egzogenna EPO może przynajmniej częściowo zwiększać stężenie hemoglobiny, choć nie można wykluczyć нефизиologicznego oddziaływania egzogennej EPO na erytropoezę.

W 2000 roku wyizolowano białko zbudowane z 25 aminokwasów, produkowane w wątrobie, i nazwano je hepcydyną. Sekwencja aminokwasów jest w niej taka sama u wszystkich ssaków, co sugeruje bardzo ważną rolę w metabolizmie. Hepcydyna hamuje absorpcję żelaza z jelita cienkiego, jego uwalnianie z makrofagów i transport poprzez łożysko. Produkcja hepcydyny jest stymulowana przez zwiększające się zapasy żelaza oraz przez cytokiny prozapalne. Obecnie uważa się, że głównie hepcdyna jest odpowiedzialna za ACD, ze względu na jej kluczową rolę w metabolizmie żelaza. W przebiegu ACD



Ryc. 2.2. Patofizjologia niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym u chorych na MM (LPS – lipopolisacharydy)



Ryc. 2.3. Mechanizm niedokrwistości oraz nieefektywna erytropoeza w przebiegu MM [Grząsko 2004]

obserwujemy zwiększone wydalanie hepcydyny z moczem. Na rycinie 2.2 schematycznie przedstawiono patofizjologię ACD towarzyszącej MM.

Głównymi mechanizmami prowadzącymi do powstania niedokrwistości w przebiegu MM są ACD i nasilenie apoptozy układu czerwokrwinkowego (ryc. 2.3). Nowotworowe plazmocyty wykazują ekspresję białek FasL (CD95L) i TRAIL (*TNF-related apoptosis ligand*), które powodują apoptozę erytroblastów oraz przyczyniają się do rozwoju niedokrwistości. Ponadto interakcja FasL+/TRAIL+komórek szpiczakowych i Fas+/DR4+/DR5+erytroblastów powoduje apoptozę komórek erytroidalnych i hamuje ich proliferację, co prowadzi do niedokrwistości. Wiemy też, że zwiększone stężenie czynnika martwicy nowotworu α i interferonu γ nasila ekspresję receptorów śmierci na erytroblastach, zwiększając ich podatność na apoptozę [Grząsko 2004].

Następstwa niedokrwistości

Niedokrwistość w przebiegu MM powoduje znaczne pogorszenie jakości życia chorych poprzez ciągłe uczucie zmęczenia, pogorszenie wydolności fizycznej oraz intelektualnej. Stan ten generuje również u chorego wiele niekorzystnych objawów oraz trwałych następstw w różnych narządach i układach (tab. 2.1) [Dmoszyńska 2009]. Dodatkowo ACD jest też jedną z przyczyn pogłębiania hipoksji tkanek, w tym tkanki nowotworowej, co prowadzi do zmian w metabolizmie nowotworu i w przyszłości może powodować również oporność na chemo- i radioterapię.

Układ sercowo-naczyniowy	tachykardia, kołatania serca szmer skurczowy osłabienie wydolności wysiłkowej przerost ekscentryczny mięśnia sercowego wzrost ryzyka ostrej niewydolności krążenia
Skóra	bladość powłok, spojówek i błon śluzowych obniżenie temperatury ciała
Ośrodkowy układ nerwowy	zmęczenie ból i zawroty głowy pogorszenie nastroju pogorszenie funkcji poznawczych i społecznych zaburzenia snu
Układ pokarmowy	anoreksja nudności upośledzenie wchłaniania pokarmów
Układ rozrodczy	zaburzenia miesiączkowania osłabienie libido
Układ immunologiczny	osłabienie funkcji limfocytów T i makrofagów

Tab. 2.1. Układowe objawy niedokrwistości

Autor, rok publikacji	N	Rodzaj i dawka EPO	Kryterium odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi	Inne efekty
Silvestris 1995	44	EPO-alfa 150–300 U/kg s.c., TIW	+ ≥2 g/dl hemoglobina	78%	Restytucja wytwarzania poliklonalnych immunoglobulin u 5 pacjentów leczonych EPO
Cazzola 1995	146 MM: 84	EPO-beta 1000–10 000 U s.c., codziennie	+ 22 g/dl hemoglobina	62% vs. 7%	Prawdopodobieństwo odpowiedzi zależne od dawki, losowe, małe stężenie EPO w osoczu skorelowane z odpowiedzią
Dammacco 2001	145	EPO-alfa 150–300 U/kg s.c., TIW	konieczna transfuzja + ≥2 g/dl odpowiedź hematopoetyczna	75% vs. 21%	Znaczne zmniejszenie konieczności transfuzji (28% vs. 47%, p = 0,017) Poprawa w większej liczbie parametrów jakości życia (p = 0,05)
Osterborg 2002	349 MM: 117	EPO-beta 150–300 U/kg s.c., TIW	+ ≥2 g/dl hemoglobina	76% vs. 29%	Znaczne zmniejszenie konieczności transfuzji (zmniejszenie zagrożenia: 66%, p < 0,0001)
Cazzola 2003	241 MM: ok. 70%	EPO-beta 30 000 U vs. 10 000 s.c., tygodniowo vs. TIW	+ ≥2 g/dl hemoglobina	72% vs. 75%	Tylko pacjenci z EPO < 100 mU/ml zakwalifikowani 72% vs. 75%, linia podstawowa EPO Przewidywanie odpowiedzi (p < 0,002)
Hedenus, 2003	344 MM: 173	darbepoetyna 2,25 fig/kg s.c., tygodniowo	+ ≥2 g/dl hemoglobina E2	60% vs. 18%	Znaczne zmniejszenie konieczności transfuzji (31% vs. 48%, p < 0,001) Znaczna poprawa FACT-An w zakresie zmęczenia (p < 0,032)

Skróty: EPO – erytropoetyna; FACT-An – funkcjonalna ocena leczenia raka – niedokrwistość; MM – przypadki zachorowań na szpiczaka mnogiego; s.c. – podskórną; TIW – trzy razy w tygodniu

Tab. 2.2. Zastosowanie różnych rodzajów EPO/ESA i odpowiedź na terapię (na podstawie prospektywnych badań klinicznych z randomizacją)

Leczenie chorych na szpiczaka z niedokrwistością

Chorzy, którzy są w ciężkim stanie z powodu niedokrwistości i wymagają szybkiej pomocy, powinni być poddani przetoczeniu czerwonych krwinek (RBC – *red blood cells*). Przetoczenie 2 jednostek RBC zazwyczaj skutkuje natychmiastowym przyrostem hemoglobiny o 1–2 g/l, lecz poprawa jest tylko przejściowa i dopóki stan chorego się nie zmieni, niezbędne będą kolejne przetoczenia, powtarzane w stosunkowo krótkich odstępach czasu (co 2–3 tygodnie). Dodatkowo przetoczenia są związane z kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak natychmiastowe lub opóźnione reakcje immunologiczne, przeniesienie infekcji, zbyt duża objętość krwi lub nadmiar żelaza oraz – w rzadkich przypadkach – indukcja choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” [Amato i wsp. 2006]. Ponadto transfuzje zmniejszają autonomię chorego i wymagają dużego wsparcia logistycznego. Jednakże przetoczenia są jedynym skutecznym sposobem postępowania, gdy obserwujemy brak odpowiedzi na czynniki stymulujące erytropoezę (ESA – *erythropoiesis stimulating agents*). Obecnie u większości chorych na MM z niedokrwistością preferuje się leczenie za pomocą ESA [Dammacco i wsp. 2001].

W wielu badaniach klinicznych udokumentowano dużą skuteczność ESA w leczeniu MM (tab. 2.2). Porównywały one zarówno EPO-α, jak i EPO-β lub darbepoetynę-α z placebo (kontrolowana i podwójnie ślepa próba) i dokumentowały odsetek odpowiedzi (zdefiniowanej jako wzrost hemoglobiny ≥2 g/dl) z 60% do 75% [Ludwig 2006, Silvestris i wsp. 1995, Osterborg i wsp. 2002, Cazzola i wsp. 2003, Hedenus i wsp. 2003]. Odnotowano także odpowiedzi w grupie kontrolnej (0–21%) nieleczzonej, wskazując, że erytropoeza może powracać do normy u pacjentów reagujących na odpowiednie leczenie nowotworu. Terapia chorych obciążonych niekorzystnym rokowaniem skutkuje mniejszym odsetkiem odpowiedzi (tylko ok. 35%) [Musto i wsp. 1997].

Ostatnie badania wpływu darbepoetyny na chorych na nowotwory – w tym na MM – obciążonych ACD wskazują na możliwe ryzyko związane z przeżyciem, jeżeli są oni leczeni za pomocą ESA bez jednoczesnej chemioterapii [Smith i wsp. 2008]. W związku z tym chorym dotkniętym ACD należy oferować skojarzenie podawania ESA z równoczesną chemioterapią MM. Leczenie powinno być rozpoczęte, gdy stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 g/dl lub jeśli objawy kliniczne spowodowane niedokrwistością już się pojawiły. Gdy stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 11 g/dl, należy rozważyć stosowanie EPO-α lub EPO-β w dawce 10 000 jednostek 3 razy w tygodniu lub 40 000 jednostek raz w tygodniu albo darbepoetynę 150 µg na tydzień lub 500 µg co 3 tygodnie. Chorzy z absolutnym lub względnym brakiem endogennej EPO (stosunek obserwowanego do spodziewanego stężenia hemoglobiny <0,9) oraz z zachowaną czynnością szpiku kostnego, o czym świadczy liczba płytek większa niż 150 000/µl, wykazują największy odsetek odpowiedzi na ESA [Osterborg i wsp. 2005].

Żelazo pozajelitowe powinno być podawane chorym na MM, u których wykryto jawny niedobór tego pierwiastka, na co wskazuje słabe wysycenie transferyny (<20%) lub duża liczba (>5%) hipochromowych erytrocytów. Zwiększa to także odpowiedź na ESA u osób z funkcjonalnym niedoborem żelaza [Katodritou 2008]. Doustne podawanie żelaza w czasie leczenia za pomocą ESA nie jest korzystne.

Przyjmowanie ESA znacząco zmniejsza konieczność przetaczania i poprawia jakość życia. Największa poprawa jakości życia w wyniku przyrostu zawartości hemoglobiny o 1 g/dl występuje wtedy, gdy jej stężenie zwiększa się z 11 g/dl do 12 g/dl [Crawford i wsp. 2002]. Retrospektywne badania dotyczące wpływu terapii ESA na przeżycie są niedoskonałe pod względem metodologicznym i przyniosły sprzeczne wyniki

[Baz i wsp. 2006, Katodritou 2008], a 12-miesięczna kontynuacja badań prospektywnych z losowym doborem próby nie wykazała różnic między grupami leczonymi a nieleczonymi [Osteborg i wsp. 2005].

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem ESA są powikłania zakrzepowo-zatorowe [Bohlius i wsp. 2006]. Ryzyko jest znacznie większe u chorych na MM leczonych talidomidem lub lenalidomidem [Knight i wsp. 2006]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych lub kwasem acetylosalicylowym jest zalecana w tych grupach chorych, lecz nie u pacjentów będących w trakcie innych terapii przeciw MM. Inne niepożądane działania należą do rzadkości i ograniczają się do lekkiego bólu oraz łagodnego rumienia w miejscu iniekcji, które występują u niewielkiej grupy chorych. Warto zaznaczyć, że do działań tego rodzaju można też zaliczyć nadciśnienie tętnicze indukowane przez podawanie ESA.

ZAKAŻENIA

Zachorowalność i patogenеза

Infekcje bakteryjne są główną przyczyną zachorowalności u pacjentów z MM i ich zgonów [Bładé 2007]. Największe niebezpieczeństwa zakażenia obserwuje się w trakcie pierwszych kilku miesięcy leczenia chorych dotkniętych ciężką neutropenią indukowaną przez chemioterapię oraz w przypadku nawracającej choroby, odpornej na leczenie. Chorzy, którzy odpowiedzieli na chemioterapię i są w fazie *plateau*, pozostają w stanie małego ryzyka [Hargreaves i wsp. 1995]. Głównym powodem zakażeń w przebiegu MM jest niewydolność układu immunologicznego i funkcji odpornościowych ze znacznym zmniejszeniem stężenia prawidłowych immunoglobulin. Innymi ważniejszymi przyczynami są: upośledzenie funkcji nerek, neutropenia indukowana przez chemioterapię oraz leczenie steroidami, zwłaszcza deksametazonem przyjmowanym w dużych dawkach. Terapia steroidami zwiększa ryzyko zakażeń, przede wszystkim grzybiczych oraz infekcji *Pneumocystis carinii*. Częste epizody gorączki obserwuje się u osób poddanych procedurze autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi obwodowej, jednak zakażenia te dość łatwo ustępują po zastosowaniu antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania. Najczęstsza lokalizacja zakażeń u chorych na MM to drogi oddechowe oraz układ moczowy. Większość infekcji u nowo zdiagnozowanych pacjentów i w trakcie pierwszych cykli chemioterapii jest spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Natomiast u chorych z towarzyszącą niewydolnością nerek, jak również tych z nawracającą chorobą oporną na leczenie, ponad 90% infekcji jest wywołanych przez bakterie Gram-ujemne lub *Streptococcus aureus* (tab. 2.3) [Bładé 2007].

Profilaktyka oraz leczenie infekcji

Odpowiednio wczesne wkroczenie z leczeniem empirycznym oraz zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania zdecydowanie może się przyczynić do zmniejszenia śmiertelności. Zakażenia u chorych na MM wymagają natychmiastowego leczenia oraz muszą być traktowane jako potencjalnie poważne powikłanie, a często jako stan zagrożenia

Klasa	Organizm	Dominujące źródło
Bakterie Gram-ujemne	<i>Escherichia coli</i>	przewód pokarmowy
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Pseudomonas aureginosa</i>	
Bakterie Gram-dodatnie	<i>Staphylococcus aureus</i>	część ustna gardła skóra miejsce umieszczenia cewnika
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	układ oddechowy
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Grzyby	<i>Candida spp.</i>	skóra powierzchnie błon śluzowych
	<i>Aspergillus spp.</i>	układ oddechowy
Wirusy	<i>Adenovirus</i>	układ oddechowy
	<i>Herpes simplex</i>	zakażenie latentne
	<i>Varicella zoster</i>	
	<i>Cytomegalovirus</i>	

Tab. 2.3. Mikroorganizmy często zaangażowane w infekcje towarzyszące MM

nia życia. Częstotliwość gorączki spowodowanej przez MM przypominającej objawową gorączkę jest niezwykle mała. W razie podejrzenia poważnego zakażenia i przed identyfikacją mikroorganizmu należy podjąć leczenie przeciw bakteriom otoczkowym oraz Gram-ujemnym. Leczenie powinno być dobrane zgodnie z miejscową florą bakteryjną i antybiogramem typowym w danej jednostce leczniczej.

Stosowanie profilaktyki u chorych na MM jest kwestią sporną. Nie poleca się rutynowego dożylnego podawania immunoglobulin w dużych dawkach. Zaleca się natomiast szczepienie (przeciw pneumokokom) i należy unikać żywych szczepionek (np. Polio, *Varicella zoster*). Według niektórych badaczy dożylnie podawanie immunoglobulin co 3–4 tygodnie należy rozważyć u chorych cierpiących na ciężkie nawracające infekcje i z głęboką hipogammaglobulinemią [Rajkumar i wsp. 2005]. Ponadto w profilaktyce zakażeń *Pneumocystis carinii* w trakcie terapii talidomidem i steroidami powinno się wybrać zamiast kotrimoksazolu inne leki (np. cyprofloksacyne) z uwagi na ryzyko wystąpienia powikłań skórnych. Profilaktyka antybiotykowa mogłaby przynieść korzyść w trakcie pierwszych dwóch miesięcy leczenia u chorych z grupy dużego ryzyka (np. w wywiadzie poważne zakażenia, takie jak pneumokokowe zapalenie płuc, niewydolność nerek lub duże stężenie IgG przy niewielkim immunoglobulin poliklonalnych) [Oken i wsp. 1996]. U tych osób profilaktyka antybiotykowa makrolidami lub fluorochinolonami, takimi jak lewofloksacyne lub cyprofloksacyne, powinna być stosowana aż do uzyskania odpowiedzi na chemioterapię. Jednak w badaniu Davida Vesole'a [Vesole i wsp. 2010], przedstawionym na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów w grudniu

2010 roku, zauważono, że profilaktyka antybiotykowa nie powinna być obligatoryjna dla wszystkich chorych otrzymujących terapię indukcyjną, a jedynie należy rozważyć podanie antybiotyków w profilaktyce w pojedynczych przypadkach, przy zwiększonym ryzyku poważnych infekcji. Badanie Vesole'a obejmowało 212 nieleczonych chorych na MM, którzy zostali randomizowani 1:1:1 i włączeni do terapii według protokołów: cyprofloksacyna lub trimetoprim-sulfametoksazol, lub obserwacja. W konkluzji autorzy badania stwierdzili, że użycie w profilaktyce doustnych antybiotyków nie zmniejsza liczby poważnych incydentów infekcyjnych (>3 stopnia lub hospitalizacja). W profilaktyce przeciwczybiczej w okresie neutropenii po leczeniu należy rozważyć zastosowanie posakonazolu, flukonazolu lub itraconazolu. Pacjenci, u których rozwinęła się kandydoza lub aspergilloza, powinni być leczeni lekami z grupy echinokandyn (np. Cancidas). Wydaje się, że zastosowanie leków z grupy amfoterycyny jest jednak przeciwwskazane w związku z możliwością uszkodzenia nerek u chorych na MM. U osób leczonych bortezomibem, zwłaszcza gdy lek ten jest podawany z deksametazonem lub preparatami cytotoksycznymi, ryzyko infekcji *Varicella zoster* jest większe, a profilaktyka acyklowirem – obowiązkowa [San Miguel i wsp. 2008]. Ponadto profilaktyka zakażeń u chorych na MM w trakcie chemioterapii obejmuje zastosowanie hemopoetycznych czynników wzrostu G-CSF (np. Neupogen lub Granocyte).

PODSUMOWANIE

Leczenie wspomagające jest niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego z chorymi na MM. Niedokrwistość, przy stężeniu hemoglobiny do 12 g/dl, zdecydowanie obniża jakość życia chorych, a ESA może zredukować konieczność przetaczania, jak również znacząco poprawić jakość życia. Chorzy na MM są podatni na infekcje. Obowiązkowe jest rozważenie profilaktyki antybiotykowej oraz profilaktyki przeciw wirusom *Herpes* w tej podgrupie pacjentów, obciążonej dużym ryzykiem rozwinienia się poważnych infekcji. Określone zakażenia powinny być natychmiast leczone za pomocą odpowiednich środków, skierowanych przeciw najbardziej prawdopodobnym patogenom.

Piśmiennictwo

- Amato A., Pescatori M. *Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 1: CD005033.
- Baz R., Walker E., Choueiri T.K. i wsp. *Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma*. Acta Haematol. 2006; 117: 162–167.
- Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey*. Eur J Haematol. 2006; 77: 378–386.
- Bladé J., Rosiñol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am. 2007; 21: 1231–1246.
- Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M. i wsp. *Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients*. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 708–714.
- Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. i wsp. *Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production*. Br J Haematol. 2003; 122: 386–393.
- Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. i wsp. *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy*. Cancer. 2002; 95: 888–895.

- Dammacco F., Castoldi G., Rodger S. *Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma*. Br J Haematol. 2001; 113: 172–179.
- Denz H., Fuchs D., Huber H. i wsp. *Correlation between neopterin, interferongamma and haemoglobin in patients with haematological disorders*. Eur J Haematol. 1990; 44: 186–189.
- Dmoszyńska A. *Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia*. Warszawa 2009: 285.
- Durie B.G.M., Salmon S.E. *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatments and survival*. Cancer. 1975; 36: 842–854.
- Faquin W.C., Schneider T.J., Goldberg M.A. *Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production*. Blood. 1992; 79: 1987–1994.
- Grząsko N. *Postępy*. Hig Med Dośw. 2004; 58: 364–371.
- Hargreaves R.M., Lea J.R., Griffiths H. i wsp. *Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma*. J Clin Pathol. 1995; 48: 260–266.
- Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. i wsp. *Darbepoetin Alfa 20000161 Study efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Br J Haematol. 2003; 122: 394–403.
- Katodritou E., Verrou E., Hadjiaggelidou C. i wsp. *Erythropoiesis-stimulating agents are associated with reduced survival in patients with multiple myeloma*. Am J Hematol. 2008; 83: 697–701.
- Katodritou E., Zervas K., Terpos E., Brugnara C. *Use of erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron for cancer and treatment-related anaemia: the need for predictors and indicators of effectiveness has not abated*. Br J Haematol. 2008; 142: 3–10.
- Knight R., DeLap R.J., Zeldis J.B. *Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma*. N Engl J Med. 2006; 354: 2079–2080.
- Ludwig H. *Iron metabolism and iron supplementation in anemia of cancer*. Semin Hematol. 2006; 43 (suppl. 6): S13–17.
- Musto P., Falcone A., D'Arena G. i wsp. *Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma; role of cytokines and monitoring of erythropoiesis*. Eur J Haematol. 1997; 58: 314–319.
- Oken M.M., Pomeroy C., Weisdorf D. *Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma*. Am J Med. 1996; 100: 624–628.
- Osterborg A., Brandberg Y., Hedenus M. *Impact of epoetin- beta on survival of patients with lymphoproliferative malignancies: long-term follow up of a large randomized study*. Br J Haematol. 2005; 129: 206–209.
- Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V. i wsp. *Epoetin Beta Hematology Study Group: randomized, double-blind, placebocontrolled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies*. J Clin Oncol. 2002; 20: 2486–2494.
- Rajkumar S.V., Kyle R.A. *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. Mayo Clin. Proc. 2005; 80: 1371–1382.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. N Engl J Med. 2008; 359: 906–917.
- Silvestris F., Romito A., Fanelli P. i wsp. *Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma*. Ann Hematol. 1995; 70: 313–318.
- Singh A., Eckardt K.U., Zimmermann A. i wsp. *Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation*. J Clin Invest. 1993; 91: 251–256.
- Smith R.E., Aapro M.S., Ludwig H. i wsp. *Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Oncol. 2008; 26: 1040–1050.
- Vesole D.H., Oken M.M., Heckler C. *Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG Phase III Study*. 2010.

Kiedy liczy się skuteczność



- C** Skuteczność kliniczna oceniona w badaniach porównawczych z konwencjonalną i liposomalną amfoterycyną B^{1,2}
- C** Skuteczność w terapii empirycznej zakażeń grzybiczych u pacjentów z neutropenią i gorączką - co najmniej taka, jak liposomalnej amfoterycyny B¹
- C** Skuteczność w terapii inwazyjnej kandydozy - co najmniej taka, jak konwencjonalnej amfoterycyny B²
- C** Jedyna echinokandyna zarejestrowana w terapii empirycznej przy podejrzeniu zakażeń grzybiczych u dzieci i dorosłych z gorączką i neutropenią³
- C** Rekomendacja A1 w terapii empirycznej zakażeń grzybiczych wg wytycznych ECIL⁴

3

Maciej R. Czerniuk

Objawy zmian w tkankach jamy ustnej
w przebiegu szpiczaka mnogiego

*Symptomatology changes in oral cavity tissues
during multiple myeloma*

Streszczenie

Szpiczak mnogi jest złośliwym chłoniakiem nieziarniczym wywodzącym się z limfocytów B. Jego istotę stanowi nowotworowy rozrost klonu plazmocytów syntetyzujących immunoglobulinę monoklonalną, który nacieka szpik kostny, niszczy strukturę kości, w tym części twarzowej czaszki i przyzębia, co uniemożliwia wytwarzanie prawidłowych elementów morfotycznych krwi. Oprócz tego u chorych dochodzi do progresji choroby przyzębia (*periodontitis*) prowadzącej do występowania krwawienia z dziąseł, patologicznej ruchomości zębów, zaniku podparcia kostnego i otaczających struktur przyzębia, a w końcowej fazie – do ich utraty. Zmianom tym towarzyszą inne patologiczne objawy ze strony błony śluzowej jamy ustnej, zwłaszcza języka. Ekspertki zalecają szczególną specjalistyczną opiekę stomatologiczną.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, choroba przyzębia, choroby błony śluzowej jamy ustnej

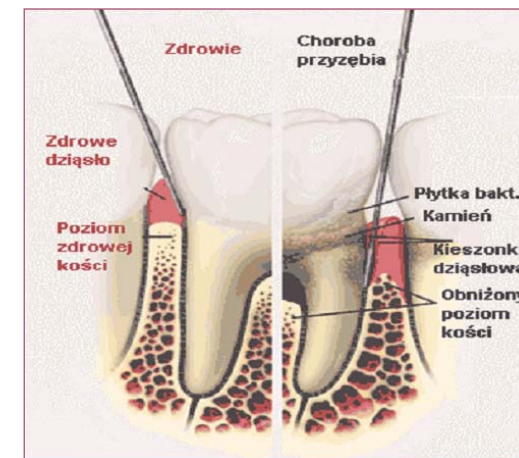
Abstract

Multiple myeloma is a malignant non-Hodgkin's lymphoma derived from B cells. Its essence is a malignant clone of plasma cells synthesising growth of monoclonal immunoglobulin, which infiltrate the bone marrow, destroying the bone structure, including maxillo – facial and periodontal tissues, prevent the proper production of blood cells components. In addition, the patients come to the progression of periodontal disease (*periodontitis*), consequently leading to bleeding gums, pathological mobility of teeth, loss of supporting bone and periodontal structures around in the final phase of their loss. These changes are accompanied by other pathological symptoms of the oral mucosa, especially the tongue. Experts recommend a specific, specialized dental care.

Key words: multiple myeloma, periodontal disease, oral mucosa diseases

WPROWADZENIE

Do tkanek otaczających zęby, ulegających patologicznym procesom niszczenia w przebiegu szpiczaka mnogiego (MM – *myeloma multiplex*) i często pod wpływem zastosowanego leczenia, należą: dziąsło, ozębna, cement korzeniowy oraz kość wyrostka zębodołowego szczęk, funkcjonujące wspólnie w mianownictwie od końca XIX wieku pod pojęciem przyzębia (*periodontium*) [Wierzbicka i wsp. 1992, Knychalska-Karwan 2009]. Większość zmian patologicznych jest zlokalizowana w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (wargi, policzki, język) i ma charakter przewlekły, co więcej – niejednokrotnie trudno poddaje się wdrożonemu leczeniu [Noguchi i wsp. 2010].



Ryc. 3.1. Zdrowe i chore tkanki przyzębia (rycina zaczerpnięta ze strony internetowej www.dentonet.pl)

CHARAKTERYSTYKA CHOROBY PRYZĘBIA

Na podstawie długoletnich wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, zapoczątkowanych w 2. połowie XX wieku, stwierdzono, że choroby przyzębia (CHPZ; *periodontal disease*) dotyczą częściej mężczyzn, a intensywność kliniczna wzrasta z wiekiem we wszystkich badanych populacjach, przy czym zależy od stanu higieny jamy ustnej, statusu społeczno-ekonomicznego, palenia tytoniu i uwarunkowań ogólnoustrojowych [Genco 1996, Konopka 2001]. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że istnieje związek częstości występowania CHPZ ze swoistym genotypem. Dotyczy to m.in. polimorfizmu genów dla cytokin zapalnych: interleukiny 1 alfa (IL-1α) i interleukiny 1 beta (IL-1β) [Czerniuk i wsp. 2004].

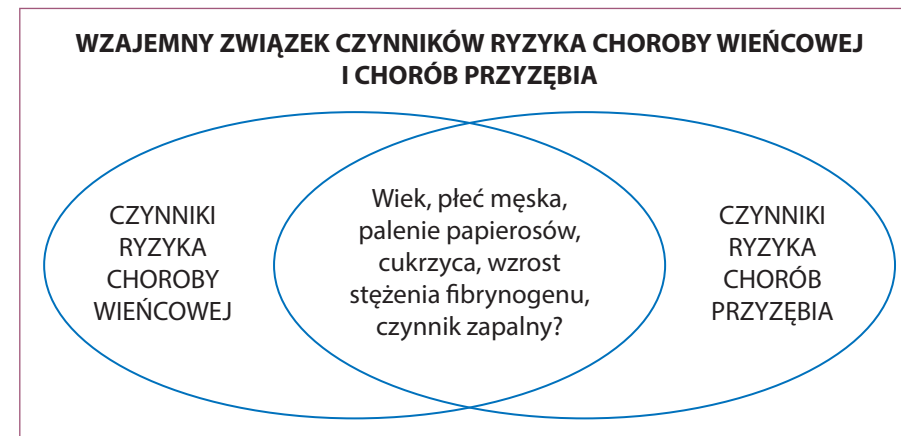
Chorych na MM opisuje się w kategoriach typowego profilu internistycznego, charakterystycznego dla ich wieku [Kyle, Rajkumar 2004]. Stąd też – rozpatrując uwarunkowania ogólnoustrojowe chorób przyzębia – wskazuje się na cukrzycę i osteoporozę jako czynniki współistniejące z CHPZ. Pierwszy z wymienionych zaliczany jest do właściwych czynników ryzyka CHPZ – występują w nim takie zjawiska jak: osłabienie efektywności mechanizmów immunologicznych, infekcje, mikroangiopatie, zwiększona aktywność kolagenazy, wolniejszy przebieg leczenia CHPZ. Osteoporoza zaś dotyczy w większości kobiet po menopauzie z zaznaczoną destrukcją tkanek kostnych przyzębia, często dodatkowo nasiloną przez palenie tytoniu. Wzmaga ono powstawanie złogów nazębnych, nasila CHPZ, utrudnia i wiksza jej leczenie. Wykazano związek pomiędzy liczbą wypalanych papierosów a intensywnością choroby. W badaniach z ostatnich lat wskazuje się na rolę mediatorów zapalnych prostaglandyny E2 i IL-1, wzrostu aktywności enzymów proteolitycznych (kolagenaza, proteaza), zaburzeń immunologicznych – upośledzona fagocytoza, chemotaksja, zmniejszony odsetek komórek immunokompetentnych typu CD4 (limfocyty T *helper*) u osób palących tytoń nałogowo [Banach i wsp. 2004, Offenbacher 2005].

Badania wykazały, że status społeczno-ekonomiczny wpływa na potencjalne występowanie CHPZ – pacjenci ubożsi częściej zaniedbują higienę jamy ustnej, gorzej się odżywiają, są bardziej podatni na nałogi.

Etiologia CHPZ jest złożona, jednak u około 90% populacji między 35. a 44. rokiem życia wykazano obecność biofilmu bakteryjnego (płytki i kamień nazębny) zlokalizowanego patognomicznie na granicy korona zęba–dziąsło, w większości przypadków w zuchwie od strony jamy ustnej właściwej (stosunkowo łatwo zaobserwować go od strony językowej przy dolnych siekaczach) [Del Peloso Ribeiro i wsp. 2008]. Bardzo często proces dotyczy całego posiadanego uzębienia, a także pozostawionych zgorzeli-nowych korzeni – dodatkowego źródła potencjalnej odogniskowej infekcji bakteryjnej. W ciągu ostatniego ćwierćwiecza potwierdziło to wiele badań [Czerniuk i wsp. 1999 i 2002, Lang i wsp. 2008].

W warunkach fizjologicznych, to znaczy u zdrowego człowieka, w jamie ustnej występują bakterie Gram-dodatnie, które są saprofitami, zaś w przypadku CHPZ stają się one mniejszością wobec szczepów Gram-ujemnych beztlenowców, np.: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanarella forsythi*, *Treponema denticola*, będących źródłem patogennych czynników bakteryjnych: chemotaksyn, enzymów, endotoksyn, swoistych antygenów, aktywujących obronę przeciwzapalną i immunologiczną reakcję gospodarza [Estrela i wsp. 2010, Górńska i wsp. 2003]. Wszystkie wymienione składowe wykryto w kieszonce przyzębnej, czyli przestrzeni zawartej między zębem a dziąsłem. Ostatnie badania 13 000 przypadków przeprowadzone przez Socransky'ego, w których poddał on analizie materiał bakteryjny płytki poddziąsłowej metodą hybrydyzacji DNA, wykazały, że najczęściej izolowanymi bakteriami z miejsc dotkniętych CHPZ są: *P. gingivalis*, *T. forsythi*, *T. denticola*, zakwalifikowane wspólnie do tzw. czerwonego kompleksu, wykrywanego częściej w miejscach z występującym krwawieniem podczas badania periodontologicznego [Socransky i wsp. 2004]. Powstaje pytanie, czy aktywność wymienionych szczepów bakterii i ich produktów ogranicza się do tej przestrzeni, czy też w sposób bezpośredni (naczyniami krwionośnymi) lub poprzez aktywację komórek kościogubnych (osteoklastów) bądź pośredni (poprzez uruchomienie kaskady cytokinowo-zapalnej) oddziałują na inne, odległe struktury organizmu, np. śródbłonek naczyniowy, powodując aktywację blaszki miażdżycowej. Konsekwencją są często: zator, zakrzep, przedwczesne porody u kobiet, ostre

zespoły wieńcowe, czy osteodestrukcja generowana przez MM [Zaremba i wsp. 2008]. Żadnej z podanych hipotez, przy aktualnym stanie wiedzy, nie można jednoznacznie wykluczyć, zwłaszcza że w ostatniej dekadzie liczba oryginalnych opisów przypadków w periodykach krajowych i zagranicznych stale wzrasta.



Ryc. 3.2. Wspólne czynniki choroby wieńcowej i chorób przyzębia [Czerniuk i wsp. 1999]

Ze względu na udział czynnika zapalnego obecnie coraz częściej wskazuje się również na osteoporozę i powikłania stomatologiczne w obrębie szczęk u chorych na MM leczonych preparatami trzeciej generacji bisfosfonianów, m.in. kwasem zoledronowym [Migliorati i wsp. 2006]. Wcześniej zwracano uwagę na tworzenie się bardzo bolesnych ran w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej (dziąsło i błona śluzowa) pokrywających kości szczęki lub zuchwy z następczym przerwaniem ich ciągłości i odsłonięciem struktur tkanek twardych. Procesowi temu towarzyszą trudności w gojeniu podczas leczenia hiperkalcemii o podłożu nowotworowym (tj. MM) oraz guzów litych z następczą sekwestracją martwaków kostnych. Dochodzi do tego często w następstwie stosowania preparatów z grupy bisfosfonianów pamidronianu i zoledronianu podawanych dożylnie, a w niektórych przypadkach – doustnie [Junquera i wsp. 2009].

ZMIANY W TKANKACH PRZYŻĘBIA I BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA MNOGIEGO

Bisfosfoniany to syntetyczne analogi pirofosforanu hamujące resorpcję kości, stosowane w schematach leczenia takich jednostek chorobowych jak: MM, przerzuty raka sutka i stercza w kościach oraz choroba Pageta, oraz w profilaktyce osteoporozy w okresie menopauzy [Kraj i wsp. 2006]. Zwiększone gromadzenie się preparatów następuje w miejscach aktywnej osteosyntezy. Bisfosfoniany są przyswajane przez osteoklasty – komórki

kościogubne, równocześnie zmniejszając okres ich półtrwania i modulacji osteoblastów – komórek kościotwórczych [Fisher i wsp. 2010]. Preparaty te zostały klinicznie zaakceptowane w leczeniu hiperkalcemii występującej w przebiegu MM, znacząco podwyższając bowiem jakość życia chorych, łagodząc bolesność oraz ograniczając powikłania kostne. W retrospektywnych badaniach klinicznych dostępnych w piśmiennictwie chorzy na MM otrzymywali kłodronian lub pamidronian (Aredia; Novartis) dożylnie w dawce 90 mg lub 60 mg raz w miesiącu przez dwa lata od rozpoznania choroby. Obecnie postuluje się podawanie pamidronianu w dawce 90 mg standardowo, a dawkę stosowaną w leczeniu często można zmniejszać do 60 mg lub 30 mg w określonych sytuacjach klinicznych. Podczas stosowania mniejszych dawek nie zanotowano wówczas występowania incydentów martwicy kości szczęk i wydzielania martwaków kostnych. Niektórzy chorzy na MM otrzymywali kwas zoledronowy (Zometa, Novartis): 4 mg lub 8 mg dożylnie co 3–4 tygodnie, do 13 miesięcy. W roku 2003 opisano pierwszy przypadek rozwoju martwicy kości szczęk (ONJ – *osteonecrosis of the jaw*) u pacjenta po zastosowaniu terapii z użyciem bisfosfonianów, określonych akronimem BRON (*bisphosphonate-related to osteonecrosis*) [Vescovi i wsp. 2010]. Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Stomatologicznych i Szczękowo-Twarzowych (AAOMS) określiło trzy charakterystyczne cechy patognomiczne, które muszą być spełnione jednocześnie, aby rozważać występowanie BRON:

- wcześniejsze lub obecne leczenie bisfosfonianami,
- występowanie odsłoniętej, martwej tkanki kostnej w obrębie twarzoczaszki w czasie dłuższym niż 8 tygodni,
- brak radioterapii w dotychczasowej historii leczenia szczęk.

Większość klinicznych przypadków BRON związana była z dożylną drogą podawania bisfosfonianów. Zanotowano również doniesienia z incydentami BRON po suplementacji doustnej. Wydaje się, że istotnym czynnikiem wystąpienia tego powikłania jest wcześniejszy uraz podczas zabiegu chirurgicznego w jamie ustnej (rany poekstrakcyjne), ale zdarzały się również przypadki wystąpienia spontanicznego, niezwiązanego z urazami śród- i pooperacyjnymi. Oprócz objawów BRON często w obrębie szczęki i zuchwy mogą współwystępować czynne przetoki ropne, zmieniona zapalnie tkanka ziarninowa i miejscowe nadkażenia, które wymuszają wdrożenie długoterminowej antybiotykoterapii.

W jednym z badań w grupie 61 pacjentów leczonych kłodronianem lub pamidronianem podawanymi dożylnie lub doustnie nie zaobserwowano w ogóle występowania ONJ, zaś w grupie sześciu pacjentów przyjmujących dożylnie kwas zoledronowy u dwóch wystąpiła martwica kości zuchwy niepoddająca się leczeniu chirurgiczno-periodontologicznemu wraz ze wspomagającą terapią antybiotykową i oporna na jakiegokolwiek możliwe sposoby postępowania na tym etapie terapii MM [Kraj i wsp. 2002]. Czas przyjmowania kwasu zoledronowego wyniósł u obu chorych 18 miesięcy, a skumulowana dawka leku w jednym przypadku wyniosła 72 mg, a w drugim – 144 mg. Zgodnie z zaleceniami Mayo Clinic w trakcie terapii bisfosfonianami powinno się zaniechać rozległych zabiegów chirurgicznych, implantacyjnych, a wszelkie inne interwencje stomatologiczne przeprowadzać z należytą ostrożnością w oparciu o konsultacje wielospecjalistyczne. Po zakończeniu przyjmowania preparatu, ze względu na duży udział zmian próchnicznych i ich konsekwencje w postaci bolesności, a także zwiększającą się ruchomość zębów związaną z utratą podparcia kostnego w wyniku zmian osteolitycznych, potwierdzonych przeglądowymi radiogramami pantomograficznymi (stopniowy zanik kości w obrębie szczęki i zuchwy), wdrażano często leczenie z zakresu chirurgii stomatologicznej, a następnie protetyki w celu uzupełnienia braków w uzębieniu. Polegało ono na ekstrakcji

zębów i zgorzelinowych korzeni z towarzyszącą osłoną antybiotykową. Mimo to gojenie nie przebiegało prawidłowo. Dochodziło do wydzielania się martwaków kostnych (osteonekroza), powstawania ropnych przetok, a czas leczenia ulegał znacznemu wydłużeniu [Szyszkowska i wsp. 2008]. Zastosowane uzupełnienia protetyczne poprzez kontakt i tarcie (mikrourazy) wywoływały nierzadko trudno gojące się rany błony śluzowej jamy ustnej. Badanie histopatologiczne pobranych biopatów zniszczonych struktur kostnych nie wykazało cech metaplastji. Materiał pobrany do badania mikrobiologicznego z różnych okresów terapii wykazywał mnogość wielu kultur bakteryjnych: *Escherichia coli*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella Oris buccae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius ssp. salivarius*, *Morgani Morganelle*, bakterie beztlenowe Gram-ujemne, a także grzybów z rodzaju *Candida albicans*.

W badaniu błony śluzowej jamy ustnej na podstawie obserwacji własnej stwierdzono wyczuwalne palpacyjnie zmiany o charakterze przerostu włóknistego w obrębie błony śluzowej wargi górnej i dolnej oraz sklepienia i dna przedsionka jamy ustnej oraz symetrycznie w okolicy kątów ust [Czerniuk, Gieorgijewska 2010]. Były one niebolesne, niekrwawiące, o jednolitej strukturze, nieregularnym kształcie i niejednakowym rozmiarze. Dodatkowo zaznaczyła się nieznaczna twardość (sklerodermia) błony śluzowej w obszarach objętych zmianami. W badaniu mikroskopowym wycinka mięśniowego stwierdzono włókna o prawidłowej średnicy, nieregularnie przemieszane, wykazujące cechy zanikowe. Nie stwierdzono włókien zawierających centralnie położone jądro, wykazano obecność kilku skupisk jąder typu *nuclear clumps* wraz z układem pęczkowym włókien. Zastosowanie barwienia enzymatycznego zachowało różnicowanie włókien na trzy typy metaboliczne, z przewagą włókien typu 1., oraz zanik włókien typu 2. – o wyraźnie mniejszej średnicy. Pozwoliło to na rozpoznanie zmian niecharakterystycznych sugerujących dystrofię mitotyczną typu 2. U około 20% chorych często dochodzi również do odkładania złogów amyloidu i znacznego powiększenia języka – jako struktury jamy ustnej morfologicznie najbardziej jednorodnej, będącego przyczyną trudności w przyjmowaniu pokarmów i mówieniu. Niestety nie są to jedyne powikłania ze strony układu stomatognatycznego części twarzowej czaszki [Dhanrajani, Abdulkarim 1997]. Wynikają one ze stopnia zaawansowania choroby w momencie jej zdiagnozowania, wieku pacjenta, a także chorób towarzyszących, w tym wynikających ze złego stanu higieny jamy ustnej, wpływającego na postęp destrukcji tkanek otaczających zęby i mocujących je w zębodołach szczęk [Ozet i wsp. 2008]. Stwierdzono, że mimo zakończenia terapii kwasem zoledronowym u wielu pacjentów zmiany patologiczne dotyczące przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej utrzymywały się przez wiele lat, a często do końca życia [Kraj i wsp. 2006].

OPTIMALIZACJA POSTĘPOWANIA PERIODONTOLOGICZNEGO W TERAPII SZPICZAKA MNOGIEGO

Lekarze zajmujący się leczeniem chorych na MM powinni zdawać sobie sprawę z konieczności kompleksowej i interdyscyplinarnej terapii. Wielospecjalistyczne działanie hematologa, nefrologa, radiologa, ortopedy, onkologa, neurologa, psychologa, stoma-

tologa i chirurga szczękowo-twarzowego stwarza możliwość osiągnięcia optymalnego wyniku leczenia, przekładającego się na wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentów.

W oparciu o amerykańskie standardy postępowania stomatologicznego wszelkie zabiegi chirurgiczne w obrębie części twarzowej czaszki powinny być wykonywane przed rozpoczęciem podawania bisfosfonianów lub kilka tygodni po jego wdrożeniu [Lacy i wsp. 2006]. Cel leczenia stomatologicznego to uzyskanie optymalnego, niepowikłanego stanu jamy ustnej, zapewniającego prawidłowy przebieg terapii hematologicznej. Pierwsza faza, zwana wstępną, obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, zdjęcia złogów kamienia nazębnego i biofilmu bakteryjnego z polerowaniem powierzchni korzeni (*root planning / polishing*) oraz instruktaż dotyczący higieny jamy ustnej z doborem odpowiedniej, atraumatycznej metody mycia zębów. Następne etapy obejmują przeprowadzenie ewentualnej fazy korekcyjnej (chirurgicznej), w zależności od indywidualnych potrzeb leczniczych – niezbędnej przy eliminacji stanów ropnych, obejmującej ekstrakcję zgorzelinowych zębów i ich korzeni [Banach i wsp. 2004]. Zaleca się wdrożenie leczenia z zakresu stomatologii zachowawczej i zamianę wszystkich występujących w zębach „starych” wypełnień amalgamatowych, zwłaszcza na bocznych powierzchniach zębów, kontaktujących się bezpośrednio z błoną śluzową policzków lub języka, na nowe kompozytowe/kompomerowe [Górska 2007]. Postępowanie takie ma wykluczyć potencjalny komponent nadwrażliwości kontaktowej typu późnego (typ IV), charakterystycznej dla reakcji alergicznych, wywołanej przez jeden ze składników amalgamatu – rtęć [Ganowicz i wsp. 2008]. Do innych związków chemicznych mogących potencjalnie wywoływać podobne objawy należą: arsen, złoto, lit, a wśród preparatów farmakologicznych: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), β -blokery (zwłaszcza verapamil, nifedypina, diltiazem), ibuprofen, furosemid i wiele innych [Górska 2007]. Zakończenie tego etapu leczenia implikuje przejście do fazy podtrzymującej uzyskane wyniki [Zaremba i wsp. 2006].

Wskazane jest wzbogacenie i rozszerzenie diagnostyki o przeglądowy radiogram jamy ustnej (pantomogram), na którym będzie widoczny aktualny stan utkania kostnego obu szczęk, zatok obocznych nosa i stawów skroniowo-żuchwowych [O’Ryan i wsp. 2009]. Zabiegi wymagają wielospecjalistycznych ustaleń co do osłony antybiotykowej i przedzabiegowego przygotowania pacjenta, zakresu i rodzaju działania stomatologicznego, a także przewidywanych ewentualnych powikłań przebiegu pooperacyjnego (w większości przypadków związanych z gojeniem się ran). Ich mechanizm nie jest jednoznacznie wyjaśniony i zdefiniowany, a wiele kwestii pozostaje nadal na poziomie spekulacji. Bisfosfoniany pierwszej generacji są metabolizowane i włączane do generowania toksycznych analogów adenozyntrifosforanu powodującego apoptozę osteoklastów. Bisfosfoniany zawierające azot nie ulegają temu metabolizmowi (pamidronian, alendronian, rizedronian, incadronate, zoledronian), w 50% są wydzielane z moczem w niezmienionej formie, a reszta wbudowywana jest w strukturę bełczkowatą kości, w tym szczęk, skąd uwalniana jest powoli do krwioobiegu [Kraj i wsp. 2006, Woo i wsp. 2006]. Okres ten może wynosić nawet około dekady. Związki te zaburzają homeostazę kośćca, co manifestuje się upośledzeniem gojenia, zwłaszcza kości stale narażonych na urazy mechaniczne, spowodowane żuciem, połykaniem, a także użytkowaniem – częstym wśród pacjentów po 50. roku życia – ruchomych uzupełnień protetycznych (protez). Czynniki te prowadzą do przerwania ciągłości błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzeń, osteonekrozy z wydzielaniem się martwaków kostnych (*ostomyelitis*) [Badros i wsp. 2006]. Poprzez hamowanie proliferacji komórek śródbłonna naczyniowego bisfosfoniany zaburzają śródkostny obieg i przepływ krwi, przyczyniając się do rozwoju ONJ.

Niejasne pozostaje, którzy pacjenci są najbardziej narażeni na rozwój ONJ. Dane zawarte w kilku raportach klinicznych wskazują na grupę chorych leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie, inne z kolei – na pacjentów przyjmujących te preparaty doustnie, ale ze zdiagnozowaną i współistniejącą osteoporozą [Durie 2010, Dimopoulos i wsp. 2007]. Udokumentowano również ryzyko wystąpienia ONJ u chorych poddanych leczeniu nowymi metodami i lekami: talidomidem i bortezomibem [San Miguel i wsp. 2008].

Innym istotnym czynnikiem jest leczenie o charakterze inwazyjnym. Uraz błony śluzowej z dalszym narażeniem kości szczęk na ekspozycję potencjalnie otwiera wrota dla nadkażenia bakteryjnego, grzybiczego i wirusowego, obniżenia pH, które często w okresie pancytopenii intensyfikują stan zapalny tkanek przyzębia, błony śluzowej i języka [Ferlito i wsp. 2010]. Bolesność, która temu towarzyszy, jest często tak silna, że wymaga wdrożenia okresowego podawania leków przeciwbólowych, w tym opioidowych, i żywienia parenteralnego oraz osłonowej antybiotykoterapii (penicyliny β -laktamowe, tetracykliny, linkosamidy) [Dimopoulos i wsp. 2009]. Niezależnie od aktualnego stanu klinicznego chorych na MM zalecane jest działanie profilaktyczne polegające na używaniu w codziennej higienie jamy ustnej środków aseptycznych i antyseptycznych (0,12% roztwór glukonianu chlorheksydyny), a także preparatów o działaniu łagodzącym i osłonowym (letnie napary ziołowe z kwiatu malwy, rumianku, siemienia lnianego) [Czerniuk, Gieorgijewska 2010]. Szczególnej uwagi wymaga postępowanie w razie powiększenia języka na skutek amyloidozy. Nie zaleca się stosowania do płukania jamy ustnej preparatów na bazie jodu lub chlorheksydyny, które mogą działać drażniąco. W terapii polecane jest leczenie preparatami witaminowymi nanoszonymi bezpośrednio przez pacjenta na błonę śluzową policzków, podniebienia, dna jamy ustnej i języka (wodny roztwór witaminy A, olejowy roztwór witaminy E – podawane na grzbietową powierzchnię języka w ilości 5–7 kropli do rozprowadzenia po powierzchni błony śluzowej jamy ustnej), a także doustna suplementacja witaminami: B1, B2, B6 i PP. Właściwym sposobem postępowania jest też wykluczenie z jadłospisu potraw ostrych i piekących [Górska 2007]. Eliminacja potencjalnego źródła odczynu zapalnego błony śluzowej jamy ustnej i infekcji pochodzącej z tkanek przyzębia może odgrywać pomocniczą rolę w terapii choroby podstawowej, tj. MM, poprawić komfort oraz jakość życia pacjenta.

PODSUMOWANIE

Stosowanie bisfosfonianów w terapii wspomagającej MM i innych nowotworów w istotny sposób wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmian zapalnych i nekrotycznych tkanek przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej, wyraźnie utrudniających i wikłających terapię oraz upośledzających jakość życia pacjentów. Rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami powinno się wiązać z równoczesnym wdrożeniem terapii stomatologicznej, której celem jest minimalizacja występowania czynników zapalnych, ich eliminacja i opieka w trakcie i po hospitalizacji. Szczególnej specjalistycznej opieki wymagają ci pacjenci, u których zmiany patologiczne w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w znaczący i bolesny sposób utrudniają przebieg leczenia i obniżają jakość życia. W niniejszym rozdziale podjęto próbę przedyskutowania mechanizmów tych uszkodzeń, czynników ryzyka, różnicowania oraz sugestie dotyczące metod zapobiegania i leczenia zmian na błonie śluzowej

jamy ustnej i w zakresie przyzębia. Potrzebne są jednak zdecydowanie szersze badania i obserwacje kliniczne, które pozwoliłyby na uznanie przedstawionego postępowania za standard opieki stomatologicznej.

Piśmiennictwo

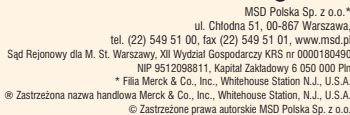
- Badros A., Weikel D., Salama A. i wsp. *Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors*. J Clin Oncol 2006; 24: 945–952.
- Banach J., Dembowska E., Górka R. i wsp. *Praktyczna periodontologia kliniczna*. Warszawa 2004.
- Czerniuk M.R., Filipiak K.J., Górka R., Opolski G. *Stan przyzębia a choroby układu sercowo-naczyniowego*. PAMW 1999; C1, 5: 433–436.
- Czerniuk M.R., Filipiak K.J., Górka R., Opolski G. *Wpływ choroby przyzębia na intensywność i dynamikę odczynu zapalnego u chorych z ostrymi niewydolnościami wieńcowymi*. Dent Med Probl 2002; 39: 1, 31–31.
- Czerniuk M.R., Georgijewska A. *Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu szpiczaka mnogiego – opis przypadku*. Stom Współcz 2010; 17.
- Czerniuk M.R., Górka R., Filipiak K.J., Opolski G. *Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease*. J Periodontol 2004; 75: 1020–1026.
- Del Peloso Ribeiro E., Bittencourt S. i wsp. *Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study*. J Clin Periodontol 2008; 35: 789–798.
- Dhanrajani P.J., Abdulkarim S.A. *Multiple myeloma presenting as a periapical lesion in the mandible*. Indian J Dent Res 1997; 8: 58–61.
- Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. *Multiple Myeloma (010) Study Investigators*. N Engl J Med 2007; 357: 2123–2132 (erratum in: N Engl J Med 2009; 361: 544).
- Durie B.G. *Role of new treatment approaches in defining treatment goals in multiple myeloma – the ultimate goal is extended survival*. Cancer Treat Rev 2010; 36 (supl. 2): S18–23 (review).
- Estrela C.R., Pimenta F.C., Alencar A.H. i wsp. *Detection of selected bacterial species in intraoral sites of patients with chronic periodontitis using multiplex polymerase chain reaction*. J Appl Oral Sci 2010; 18: 426–431.
- Ferlito S., Liardo C., Puzzo S. *Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series*. Minerva Stomatol 2010; 59: 593–601.
- Fisher A., Martin J., Srikusalanukul W., Davis M. *Bisphosphonate use and hip fracture epidemiology: ecologic proof from the contrary*. Clin Interv Aging 2010; 5: 355–362.
- Ganowicz E., Kozak I., Ziarkiewicz-Wróblewska B. i wsp. *Obraz histopatologiczny i immunohistochemiczny w liszaju płaskim in situ w zależności od przebiegu choroby*. Dent Med Probl 2008; 45: 248–254.
- Genco R.J. *Current view of risk factors for periodontal diseases*. J Periodontol 1996; 67 (supl.): 1041–1049.
- Górka R., Gregorek H., Kowalski J. i wsp. *Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis*. J Clin Periodontol 2003; 30: 1046–1052.
- Górka R. *Choroby błony śluzowej jamy ustnej*. Warszawa 2007.
- Junquera L., Gallego L., Cuesta P. i wsp. *Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases*. Am J Otolaryngol 2009; 30: 390–395.
- Knychalska-Karwan Z. *Fizjologia i patologia błony śluzowej jamy ustnej*. Lublin 2009.
- Konopka T. *Zapalenia przyzębia a choroby ogólnoustrojowe – przegląd piśmiennictwa*. Stom Współcz 2001; 8: 12–19.
- Kraj M., Poglód R., Maj S., Owczarska K. *The incidence of jaw osteonecrosis in multiple myeloma patients treated with bisphosphonates*. Acta Pol Pharm 2006; 63: 450–452.
- Kraj M., Poglód R., Maj S. i wsp. *Comparative evaluation of safety and efficacy of pamidronate and zoledronic acid in multiple myeloma patients (single center experience)*. Acta Pol Pharm 2002; 59: 478–482.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Multiple myeloma*. N Engl J Med 2004; 351: 1860–1873.
- Lacy M.Q., Dispenzieri A., Gertz M.A. i wsp. *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1047–1053.
- Lang N.P., Tan W.C., Krähenmann M.A., Zwahlen M. *A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis*. J Clin Periodontol 2008; 35 (8 supl.): 8–21 (review).

- Migliorati C.A., Siegel M.A., Elting L.S. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment*. Lancet Oncol 2006; 7: 508–514 (review) (erratum in: Lancet Oncol 2006; 7: 533).
- Noguchi K., Nakase M., Inui M. i wsp. *A case of tongue carcinoma associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. Aust Dent J 2010; 55: 200–202.
- O’Ryan F.S., Khoury S., Liao W. i wsp. *Commentary: clinical implications of periodontal disease assessments using probing depth and bleeding on probing to measure the status of the periodontal-biofilm interface*. J Int Acad Periodontol 2005; 7 (4 supl.): 157–161.
- O’Ryan F.S., Khoury S., Liao W. i wsp. *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator*. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 1363–1372.
- Ozet A., Güran S., Beksac M. *Familial multiple myeloma associated with disorders of chronic inflammation: first report from Turkey*. Clin Lymphoma Myeloma 2008; 8: 246–248.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. VISTA Trial Investigators. N Engl J Med 2008; 359: 906–917.
- Socransky S.S., Haffajee A.D., Smith C. i wsp. *Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems*. Oral Microbiol Immunol 2004; 19: 352–362.
- Szyszkowska A., Puławska M., Kaczmarek-Borowska B. *Bisfosfoniany a ryzyko martwicy kości szczęk*. Współcz Onkol 2008; 12: 72–76.
- Vescovi P., Nammour S. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) therapy. A critical review*. Minerva Stomatol 2010; 59: 181–203, 204–213 (review).
- Wierzbicka M. *Periodontologia kliniczna. Cz. I i II*. Warszawa 1992.
- Woo S.B., Hellstein J.W., Kalmar J.R. *Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws*. Ann Intern Med 2006; 144: 753–761 (review; erratum in: Ann Intern Med 2006; 145: 235).
- Zaremba M., Górka R. *Choroba przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych*. Kardiolog 2008; 66: 1102–1106.
- Zaremba M., Górka R., Suwalski P. i wsp. *Periodontitis as a risk factor of coronary heart diseases? Adv Med Sci 2006; 51 (supl. 1): 34–39*.

Referencje do tekstu:

1. Walsh T, Tappin H, Donowitz G et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391-1402. 2. Mora-Duarte J, Betts R, Rolstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25):2020-2029. 3. Zatorżenie Charakterystyki Produktów Leczniczych Candida. Escala, Mycymie.
4. 3rd European Conference on Infections in Leukemia, Empirical Antifungal Therapy, 2004 Update of ECIL-1/ECIL-2 Guidelines o. Marchetti, C. Cordonnier, T. Calandra, zaprezentowane 25-26.09.2009, Juan-Les-Pins, France. URL: <http://www.leukemia-net.org>

CAN-2010-PL-2063-0



Streszczenie

W rozdziale przedstawiono najnowsze poglądy dotyczące diagnostyki i leczenia chorób należących do rzadko występujących dyskrazji plazmocytów, do których zalicza się m.in. pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich, makroglobulinemię Waldenströma i zespół POEMS.

Słowa kluczowe: pierwotna układowa amyloidozę łańcuchów lekkich, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS, leczenie, diagnostyka

Abstract

Current views on diagnosis and treatment of rare plasma cell dyscrasia including primary systemic light amyloidosis, Waldenström macroglobulinaemia, POEMS syndrome, are presented in this chapter.

Key words: primary systemic light amyloidosis, Waldenström macroglobulinaemia, POEMS syndrome, treatment, diagnosis

WPROWADZENIE

W niniejszym rozdziale przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorób należących do rzadkich dyskrazji plazmocytów, do których zalicza się m.in. pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL), makroglobulinemię Waldenströma (MW) i zespół POEMS. Ze względu na nieliczne przypadki choroby te noszą nazwę chorób sierocych. Z tego też powodu wiedza na temat patogenez tych schorzeń jest fragmentaryczna w porównaniu z częściej rozpoznawanymi chorobami należącymi do dyskrazji plazmocytów, jak np. szpiczak plazmocytowy (MM – *multiple myeloma*). Leczenie tych chorób jest obecnie zbliżone do terapii chorych na MM. Ocena skuteczności terapii oparta jest na doniesieniach i doświadczeniach zazwyczaj jednego ośrodka. Co prawda, podejmowane są próby wprowadzenia standardów leczenia, jak np. w przypadku MW, ale wymaga to dalszych badań klinicznych.

PIERWOTNA UKŁADOWA AMYLOIDOZA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH

Wstęp

Pierwotna układowa amyloidozę łańcuchów lekkich należy do grupy chorób, które charakteryzują się pozakomórkowym gromadzeniem nierozpuszczalnych włókienek amyloidu w przestrzeniach pozanaczyniowych w różnych tkankach i narządach, co prowadzi do ich niewydolności [Bohne i wsp. 2004]. Jest ona następstwem klonalnego rozrostu plazmocytów lub limfoplazmocytów wytwarzających łańcuchy lekkie immunoglobulin, które po zmianie konformacji są następnie deponowane w tkankach.

Patogeneza pierwotnej układowej amyloidozę łańcuchów lekkich

Monoklonalne immunoglobuliny lub ich fragmenty wytwarzane przez klon plazmocytów z bliżej nieokreślonych powodów przyjmują strukturę białkową typu kartki β i prowadzą do tworzenia włókienek amyloidowych, a następnie do ich pozakomórkowego odkładania w tkankach, powodując upośledzenie ich funkcji [Merlini i wsp. 2003]. Nowotworowa zmiana klonu plazmocytów w przebiegu AL prowadzi do zaburzeń regulacji ich proliferacji i apoptozy, a także zaburzeń metabolizmu degradacji białek [Abraham i wsp. 2005]. Pierwotna układowa AL może rozwinąć się wtórnie do klonalnego rozrostu limfocytów B, w którym wytwarzane białko pierwotnie nie

przyjmuje struktury kartki β . Najczęściej AL jest związana z MM (10–15%), rzadziej z MW. Rozwój AL może zarówno poprzedzać rozwój objawowego MM (0,4%), jak i rozwijać się w jego trakcie (6%) [Rajkumar i wsp. 1998]. Najczęściej wytwarzane białko pierwotnie zaczyna przyjmować strukturę kartki β i AL jest wtedy głównym następstwem rozrostu plazmacytów.

Epidemiologia pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Częstość występowania AL na podstawie danych z ośrodków i doniesień zagranicznych określana jest na 8–10 przypadków/1 mln osób/rok. Nie ma danych oceniających zachorowalność na AL w Polsce. Przyjmując, że zachorowalność ta jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach, w ciągu roku należy spodziewać się w Polsce około 300 nowych przypadków AL.

Średnia wieku chorych na AL w chwili rozpoznania wynosi 63 lata, a mediana przeżycia nieleczonych chorych to 12 miesięcy [Cohen, Comenzo. 2010]. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia, a jedynie 2% chorych w chwili rozpoznania ma mniej niż 40 lat [Kyle i wsp. 1992].

Druga pod względem częstości występowania jest amyloidoza wywołana odkładaniem transtretyny. Nie należy ona do dyskrasji plazmacytów.

Rozpoznanie i ocena skuteczności leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich: objawy kliniczne i badania diagnostyczne

W przypadku wykrycia obecności amyloidu w materiale biopcyjnym chory powinien być poddany badaniom identyfikującym białko prekursorowe, a także ocenie zmian narządowych. Do niezbędnych badań diagnostycznych – poza wynikiem biopsji tkankowej (w tym barwienie czerwienią Kongo w poszukiwaniu amyloidu) – zalicza się badania białka monoklonalnego w surowicy i moczu, badania histopatologiczne, cytologiczne i immunofenotypowe komórek szpiku kostnego (CD138+). Obecność wolnych łańcuchów lekkich (FLC – *free light chain*) w surowicy jest konieczna do rozpoznania AL, a także niezbędna w celu oceny skuteczności leczenia.

W ostatnich latach podstawowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie amyloidozy AL stało się badanie FLC w surowicy [Kumar i wsp. 2010]. W rzeczywistości składa się ono z dwóch oddzielnych badań: badania wolnych łańcuchów κ (prawidłowy zakres 3,3–19,4 mg/l) i wolnych łańcuchów λ (prawidłowy zakres 5,7–26,3 mg/l). Klonalność wytwarzania danego rodzaju łańcucha lekkiego jest określana przez ich wzajemne stężenie. Prawidłowy stosunek stężeń κ do λ waha się w granicach 0,26–1,65. Jeżeli ma on mniejszą wartość niż 0,26, sugeruje to obecność monoklonalnego łańcucha λ , a jeśli wyższą niż 1,65 – obecność monoklonalnego łańcucha κ .

U wielu chorych nie wykrywa się krążącej monoklonalnej immunoglobuliny w surowicy, w związku z czym badanie immunofiksacji białek surowicy i moczu ma ograniczoną wartość diagnostyczną [Gertz i wsp. 2005].

Standardem w diagnostyce chorych na AL powinna być ocena zajęcia narządów wewnętrznych w chwili rozpoznania oraz po zastosowanym leczeniu [Gertz i wsp. 2005].

Istotny wpływ na przeżycie chorych na AL ma rozpoznanie zajęcia mięśnia sercowego przez amyloid. Mediana przeżycia nieleczonych chorych z takimi zmianami wynosi 6 miesięcy [Kyle i wsp. 1995, Lebovic i wsp. 2008]. Do najczęstszych objawów klinicznych należą wówczas: osłabienie, obniżenie ciśnienia tętniczego (zwłaszcza rozkurczowego), hipotonia ortostatyczna, a także zaburzenia oddychania.

W badaniu echokardiograficznym stwierdza się przerost lewej komory (niebędący następstwem nadciśnienia tętniczego) z upośledzeniem głównie funkcji rozkurczowej prowadzącej do zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzany jest niski woltaż zespołów QRS [Gertz i wsp. 2005]. Czułymi biochemicznymi wskaźnikami zajęcia serca są stężenia troponin (I lub T) i peptydu natriuretycznego typu B (BNP – *brain natriuretic peptide*) lub NT-proBNP (*N-terminal--proBNP*). Prawidłowe stężenia tych wskaźników wskazują, że w obrębie serca albo nie nastąpiły zmiany, albo amyloid przyczynił się do rozwoju niewielkich zmian, natomiast podwyższone stężenia rzeczonych parametrów (NT-proBNP i troponin T lub I) mają znaczenie prognostyczne co do przeżycia chorych na AL [Palladini i wsp. 2003, Dispenziera i wsp. 2004]. W zależności od stężeń troponiny i NT-proBNP stwierdzono różnice pod względem przeżycia chorych na AL. W zależności od tego, czy nie stwierdza się zwiększonych stężeń, czy stwierdza się je w odniesieniu do 1 lub 2 czynników przekraczających górny zakres normy (NT-proBNP >332 ng/l; troponina T >0,035 μ g/l), chorych przydziela się odpowiednio do stadium I, II lub III uszkodzenia serca. W stadium I mediana przeżycia wynosi 26,4 miesiąca, w stadium II – 10,5 miesiąca, a w stadium III – 3,5 miesiąca [Dispenziera i wsp. 2004].

Po zakończeniu leczenia chorych z zajęciem serca przez amyloid stwierdzenie redukcji o ponad 30% lub zmniejszenie stężenia NT-proBNP o więcej niż 300 ng/l – w porównaniu ze stężeniami wyjściowymi – koreluje z wydłużeniem całkowitego przeżycia (OS – *overall survival*). Natomiast zwiększenie stężeń koreluje z progresją choroby i krótszym OS [Gertz i wsp. 2010]. U chorych, u których wykrywa się przerost lewej komory serca, przydatne jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego serca [Maceira i wsp. 2005].

Innym ważnym czynnikiem prognostycznym jest uzyskanie remisji po zastosowanym leczeniu.

Celem leczenia chorych na AL jest uzyskanie całkowitej remisji (CR – *complete response*) hematologicznej, która jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych, zarówno co do uzyskania odpowiedzi narządowej, jak i wpływającym na wydłużenie OS [Sanchez-Avila i wsp. 2007]. Zmniejszenie stężenia FLC jest czynnikiem mającym duże znaczenie dla OS. Najlepszą metodą oceny skuteczności leczenia jest pomiar stężeń FLC dokonywany po każdym cyklu chemioterapii [Lachmann i wsp. 2003, Cohen i wsp. 2007].

U około 10–15% chorych na AL obserwowane są minimalnie nieprawidłowe stężenia FLC albo zwiększone ich stężenia z zachowanym stosunkiem. Kiedy ocena remisji hematologicznej po zastosowanym leczeniu nie może być oparta na badaniu stężeń łańcuchów lekkich, np. u chorych z niewydolnością nerek, ocena remisji powinna opierać się na ocenie stężenia białka monoklonalnego i badaniu szpiku kostnego. Choczy, u których stężenie białka monoklonalnego jest małe (<0,2 g/dl) lub stężenie FLC prawidłowe, ocena skuteczności leczenia powinna polegać na badaniu szpiku kostnego [Cohen, Comenzo 2010].

Choroba	Definicja choroby	Piśmiennictwo
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich	Wszystkie 4 kryteria muszą być spełnione: 1. Obecność nieprawidłowości wtórnych względem odkładania amyloidu (zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego). 2. Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwieni Kongo w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny) lub w biopsji narządowej. 3. Potwierdzenie obecności łańcuchów lekkich immunoglobulin. 4. Potwierdzenie dyskrazji plazmacytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmacytów w szpiku kostnym). Około 2–3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania.	Kyle i wsp. 2009, Rajkumar i wsp. 2011
Zespół POEMS	Wszystkie 4 kryteria muszą być spełnione: 1. Obecność białka monoklonalnego (w surowicy i/lub moczu), najczęściej łańcuch lekki typu λ. 2. Polineuropatia obwodowa. 3. Obecność co najmniej jednego „dużego” kryterium: ■ zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, ■ choroba Castlemana, ■ duże stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. 4. Obecność co najmniej jednego „małego” kryterium: ■ powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne), ■ płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki, ■ zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczce, trzustka, gonady, z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy), ■ zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, zaburzenie budowy paznokci), ■ obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ■ nadpłytkowość, czerwienica.	Kyle i wsp. 2009, Dispenzieri i wsp. 2003, Dispenzieri i wsp. 2007, Rajkumar i wsp. 2011

Tab. 4.1. Kryteria rozpoznania pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS

Zaburzenia cytogenetyczne w przebiegu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

W badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* najczęściej stwierdzane są następujące zaburzenia cytogenetyczne klonu AL: trisomia chromosomu 11q, trisomia chromosomu 1q, t(4;14), t(11;14), del13q i del17p. Zwykle są one nieobecne w klasycznym badaniu kariotypu. Za zmianę niekorzystną rokowniczo uważana jest t(11;14), a jej obecność wpływa na skrócenie OS [Bochtler i wsp. 2008, Bryce i wsp. 2009]. Dodatkowo u około 50% chorych można stwierdzić obecność cykliny D1, co jest uznawane za niekorzystny czynnik rokowniczy [Comenzo, i wsp. 2010].

Kryteria rozpoznania i ocena skuteczności leczenia pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

W tabeli 4.1 przedstawiono kryteria rozpoznania AL, natomiast w tabeli 4.2 zestawiono kryteria odpowiedzi hematologicznej na leczenie AL.

Odpowiedź hematologiczna na leczenie	Kryteria
CR	Nieobecność białka monoklonalnego w surowicy lub moczu w badaniu immunofiksacji Prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ/λ w FLC Plazmocyty w szpiku <5%
PR	>50% zmniejszenie białka monoklonalnego w surowicy (jeśli stężenie w surowicy >0,5 g/dl) Jeśli wydalanie łańcuchów lekkich w moczu >100 mg/dobę i obecny pik w proteinogramie – zmniejszenie o >50% Jeśli stężenie łańcuchów lekkich >10 mg/dl – zmniejszenie o >50%
SD	Nie spełnia kryteriów PD, PR, CR
PD	>50% zwiększenie białka monoklonalnego w surowicy (jeśli stężenie w surowicy >0,5 g/dl) >50% zwiększenie białka monoklonalnego w moczu do >200 mg/dobę; widoczny pik białka M w proteinogramie Zwiększenie stężenia łańcuchów lekkich o 50%

CR (complete response) – remisja całkowita; PD (progression disease) – progresja choroby; PR (partial response) – remisja częściowa; SD (stable disease) – stabilizacja choroby

Tab. 4.2. Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Cel i metody leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich

Celem leczenia AL jest zniszczenie klonu plazmocytów produkujących białko monoklonalne będące prekursorem amyloidu. Po osiągnięciu co najmniej częściowej remisji (PR – *partial response*) hematologicznej może dojść do poprawy wydolności narządów zajętych przez amyloid, najczęściej nerek i wątroby. Odpowiedź narządową stwierdza się po upływie 6–12 miesięcy od uzyskania remisji hematologicznej. Różnica w czasie między uzyskaniem remisji hematologicznej a odpowiedzią narządową sprawia, że chorzy wymagają opieki różnych specjalistów, szczególnie dotyczy to chorych, u których stwierdzono obecność amyloidu w sercu i/lub nerkach.

Leczenie melfalanem (Mel) w skojarzeniu z deksametazonem (Mel-Dex) jest obecnie uważane za standard leczenia pierwszego rzutu chorych, którzy nie są kwalifikowani do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT – *stem cell transplantation*). Remisję hematologiczną uzyskuje się u 67% chorych, w tym CR u 33%, natomiast odpowiedź narządową – u około 50% chorych. Mediana przeżycia wolnego od choroby (PFS – *progression free survival*) wynosi 3,8 roku, a OS – 5,1 roku [Palladini i wsp. 2007]. Kolejne badania potwierdziły skuteczność tego sposobu leczenia chorych na AL [Jaccard i wsp. 2007]. Głównym problemem u chorych na AL jest obecność amyloidu w mięśniu sercowym. Wyniki leczenia tych chorych nadal są złe. Mediana OS leczonych chorych wynosi około 10 miesięcy [Lebovic i wsp. 2008].

Leczenie wysoko dawkowanym melfalanem wspomagane przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (auto-SCT) jest również standardową metodą, która pozwala uzyskać przeżycie dłuższe niż 10 lat, zwłaszcza chorych, którzy uzyskali hematologiczną CR [Gertz i wsp. 2007, Skinner i wsp. 2004]. Do tego sposobu leczenia kwalifikuje się jedynie 25% chorych na AL. Ze względu na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową (5–10% w ośrodkach referencyjnych) kwalifikacja do auto-SCT powinna być przeprowadzana w sposób bardzo ostrożny [Gertz i wsp. 2007, Skinner i wsp. 2004].

Po terapii auto-SCT u chorych, którzy nie uzyskali CR, podejmowano próby kontynuacji leczenia (leczenie podtrzymujące). W leczeniu podtrzymującym stosowano zarówno skojarzenie talidomidu (T) z deksametazonem (T + Dex = TDex), jak i bortezomibu (B) z deksametazonem (B + Dex = BDex). W ciągu 12 miesięcy po auto-SCT CR osiągnęło odpowiednio 39% i 65% chorych [Cohen i wsp. 2007, Landau i wsp. 2010]. W uaktualnionej analizie OS chorych leczonych według protokołu TDex stwierdzono, że 52 miesiące przeżyło 69% chorych [Comenzo i wsp. 2009].

Omówione dwa sposoby leczenia, uważane obecnie za standard w leczeniu pierwszego rzutu, tj. Mel-Dex i auto-SCT, zostały porównane przez francuską grupę French Myelome Autogreffe Groupe w badaniu klinicznym III fazy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka uzyskanych remisji hematologicznych, jak i odpowiedzi narządowych, dłuższe natomiast było OS w grupie chorych leczonych Mel-Dex (Mel-Dex vs. auto-SCT: 56,9 mies. vs. 22,2 mies., $p = 0,04$) [Jaccard i wsp. 2007]. Należy pamiętać o niedostatkach metodologicznych tego badania. Natomiast w uaktualnionych danych z cytowanego badania przeżycie wolne od progresji choroby (EFS – *event-free survival*) dla obydwu grup jest porównywalne.

Zastosowanie leków immunomodulujących w leczeniu chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich

Pierwszym z tzw. nowych leków stosowanych w leczeniu opornej/nawrotowej postaci AL był talidomid, który charakteryzuje się dużą skutecznością zwłaszcza w skojarzeniu z deksametazonem. Remisję hematologiczną uzyskuje się u około 40–50% chorych [Cohen i wsp. 2007, Palladini i wsp. 2005].

Skojarzenie cyklofosfamid (C) z talidomidem i deksametazonem (C + T + Dex = CTD) jest obiecującym sposobem leczenia zapobiegającym nawrotowi AL po SCT. Odpowiedź na leczenie według protokołu CTD stwierdzano już po 2 miesiącach leczenia, a 3 lata przeżyło 74% chorych [Gibbs i wsp. 2009]. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności leczenia według protokołów CTD i MDex. [Gibbs i wsp. 2010]. Leki wchodzące w skład protokołu CTD nie uszkadzają komórek macierzystych, mogą natomiast powodować działania niepożądane (najczęściej są następstwem stosowania talidomidu), jak polineuropatia, spowolnienie częstości rytmu serca i pogorszenie ukrwienia przerośniętego mięśnia serca.

Zastosowanie lenalidomidu (Len) w pełnej dawce może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, co w badaniu Schechter'a było przyczyną redukcji dawki Len lub przerwania jego stosowania. Lepiej tolerowany jest Len w dawce 15 mg/dobę w skojarzeniu z Dex. Remisję hematologiczną uzyskano u 40–50% chorych [Schechter 2007]. Podawanie Len-Dex w leczeniu nawrotowej postaci AL prowadzi do remisji hematologicznej u 52% chorych (w tym CR u 16% chorych, mediana OS ok. 2 lat; PFS ok. 3 lat) [Hegenbart i wsp. 2010, Sanchirawala i wsp. 2010]. Wstępne wyniki kilku trwających obecnie badań klinicznych (I/II faza), w których oceniana jest skuteczność leczenia skojarzonego Len-Dex z doustnym melfalanem lub cyklofosfamidem, są porównywalne z wynikami uzyskanymi po leczeniu według protokołu Mel-Dex [Moreau i wsp. 2010]. We wstępnym raporcie z badania II fazy, w którym stosowano pomalidomid (Pom) w skojarzeniu z deksametazonem (Pom + Dex = Pom-Dex), w opornej/nawrotowej postaci AL remisję hematologiczną uzyskano u 1/3 chorych w ciągu 6 miesięcy leczenia [Dispenzieri i wsp. 2010].

Bezpieczeństwo i skuteczność monoterapii bortezomibem stosowanej w grupie 31 chorych w progresji AL ocenili Reece i wsp. [2009]. Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. Bortezomib podawano w dawce 1,3 mg/m²/2 x tydzień, a także 1,6 mg/m²/1 x tydzień. W badaniu klinicznym wykonanym przez Comenzo i wsp. do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych po leczeniu bortezomibem należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, jak wymioty i biegunka w stopniu 3 i 4 według CTCAE. Nie obserwowano polineuropatii obwodowej w stopniu 3 lub 4 według CTCAE. Remisję hematologiczną stwierdzono u 69% chorych (w tym CR u 38%) po leczeniu bortezomibem w dawce 1,6 mg/m², u 67% chorych (w tym CR u 24%) leczonych bortezomibem w standardowych dawkach i u 39% chorych (w tym CR u 11%), u których stosowano bortezomib w mniejszych dawkach. Roczne PFS i OS wyniosły odpowiednio 75% i 90%. Odpowiedź ze strony nerek stwierdzono u 29% chorych, natomiast obiektywną odpowiedź ze strony serca – u 13% chorych [Comenzo i wsp. 2010]. W retrospektywnym badaniu po zastosowaniu bortezomibu-deksametazonu (BD) Kastritis i wsp. stwierdzili odpowiedź na leczenie u 71% chorych, w tym CR u 25% chorych. Mediana czasu do progresji wyniosła 25 miesięcy, 1 rok przeżyło 75% badanych chorych [Kastritis i wsp. 2010]. W badaniu klinicznym II fazy stosowano protokół BD jako leczenie podtrzymujące u chorych, którzy nie uzyskali CR po SCT. U ponad 90% chorych nastąpiła poprawa

w zakresie odpowiedzi hematologicznej. W ciągu roku po auto-SCT stwierdzono CR u 65% chorych, a u 55% – odpowiedź narządową [Landau i wsp. 2010]. Zonder i wsp. ocenili skuteczność leczenia pierwszego rzutu bortezomibem w skojarzeniu z doustnymi melfalanem i deksametazonem (BMDex) chorych na AL. U 80% chorych uzyskano remisję hematologiczną, w tym CR u 42%. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to małopłytkowość i polineuropatia obwodowa [Zonder i wsp. 2010].

Wobec dużej skuteczności protokołu BMDex w terapii AL ten sposób leczenia musi zostać porównany z obecnym standardem, czyli protokołem MDex.

Poza wyżej omówionymi lekami immunomodulującymi obecnie prowadzone są badania oceniające skuteczność innych leków w terapii chorych na AL. Zalicza się do nich przede wszystkim bendamustynę, przeciwciała monoklonalne (IMGN901, lorwotuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD56; CNTO328 – chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-IL-6; elotuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, wiążące się z powierzchnią glikoproteiną CS1), inhibitory deacetylazy histonowej, inhibitory Hsp90 (*heat shock protein* 90 – białko szoku cieplnego) i nowe inhibitory proteasomu (karfilzomib). Leki te wymagają dalszych badań klinicznych w celu potwierdzenia ich skuteczności w terapii chorych na AL, stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

Wstęp

Makroglobulinemia Waldenströma jest chłoniakiem z komórek B o niskim stopniu złośliwości, charakteryzującym się pierwotnym naciekaniem szpiku kostnego przez limfoplazmocyty wytwarzające białko monoklonalne klasy IgM. W następstwie akumulacji limfoplazmocytów może dochodzić do powiększenia węzłów chłonnych i narządów mięszczy, głównie wątroby i śledziony [Owen i wsp. 2003].

Częstość zachorowań na MW wynosi około 3/1 mln osób/rok i stanowi około 1–2% wszystkich nowotworów krwi [Herrinton, Weiss 1993, Jemal i wsp. 2005]. Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania MW waha się w granicach 63–68 lat; choroba częściej jest rozpoznawana u mężczyzn niż u kobiet, a także częściej w populacji rasy kaukaskiej niż afroamerykańskiej [Dimopoulos i wsp. 2000, Benjamin i wsp. 2003]. Opisano przypadki rodzinnego występowania MW [Treton i wsp. 2006, McMaster i wsp. 2007, Kristinsson i wsp. 2008].

Czynniki prognostyczne w makroglobulinemii Waldenströma

Pomimo niewątpliwego postępu, jaki się dokonał w poznaniu etiologii i leczeniu MW, choroba ta pozostaje nieuleczalna, przy czym większość chorych umiera z powodu progresji choroby. Mediana przeżycia chorych na MW wynosi 5–6 lat, natomiast w niektórych badaniach przeżycie to określane jest na 11 lat [Ghobrial i wsp. 2006].

Do czynników prognostycznych mających wpływ na przeżycie chorych na MW zaliczane są [Morel i wsp. 2009]:

- wiek >65 lat,
- stężenie Hb <11,5 g/dl,
- liczba PLT <100 G/l,
- stężenie β2-mikroglobuliny >3 mg/dl,
- stężenie białka monoklonalnego w klasie IgM >7 g/dl.

Liczba niekorzystnych czynników prognostycznych stwierdzanych w momencie rozpoznania MW ma wpływ na przeżycie chorego (tab. 4.3) [Morel i wsp. 2009].

Kategoria ryzyka	Liczba czynników	Mediana przeżycia (mies.)	5-letnie OS (%)
Małe	0–1 (z wyjątkiem wieku)	142,5	87
Pośrednie	2 lub wiek >65 lat	98,6	68
Duże	>2	43,5	36
OS (<i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite			

Tab. 4.3. Czas przeżycia chorych na makroglobulinemii Waldenströma w zależności od liczby czynników ryzyka

Rozpoznanie makroglobulinemii Waldenströma: objawy kliniczne i badania diagnostyczne

Nasilenie objawów klinicznych i ich częstość są różne i zależą od zaawansowania klinicznego choroby. Najczęściej występują tzw. objawy ogólne, przede wszystkim uczucie zmęczenia i osłabienie. U niektórych chorych dominujące są objawy kliniczne wtórne do naciekania szpiku kostnego przez limfoplazmocyty, a u innych – objawy zależne od krążących IgM lub ich deponowania.

Nacieki limfoplazmocytów w szpiku kostnym może być przyczyną pancytopenii. Najczęściej obserwowana jest niedokrwistość.

W następstwie dużego stężenia IgM u pewnej grupy chorych mogą dominować objawy wtórne do zespołu nadlepkoci, a należą do nich: bóle głowy, zaburzenia widzenia i krwawienia z nosa.

Powiększenie węzłów chłonnych, śledziony, wątroby występuje u około 20% chorych. Do innych objawów występujących u chorych na MW zalicza się: polineuropatię obwodową, zaczerwienienie skóry lub jej zażółcenie w przebiegu niedokrwistości hemolitycznej [Leleu i wsp. 2008].

Podstawowym kryterium rozpoznania MW jest obecność białka monoklonalnego klasy IgM w surowicy i nacieki limfoplazmocytów w szpiku kostnym [Owen i wsp. 2003]. Pomiędzy chorymi na MW mogą występować duże różnice zarówno w stężeniach IgM w surowicy, jak i w wielkości nacieku limfoplazmocytów w szpiku kostnym. Stężenie IgM

w surowicy może być nawet poniżej 1000 mg/dl. Uważa się, że stężenie IgM w surowicy koreluje z zaawansowaniem choroby.

Obecnie nie ma definicji określającej minimalne stężenie IgM w surowicy i minimalny naciek limfoplazmocytoz w szpiku kostnym, pozwalającej rozpoznać WM. W tabeli 4.4 zestawiono kryteria różnicujące gammapatię monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu IgM z bezobjawową i objawową postacią MW.

Choroba	Definicja choroby	Piśmiennictwo
Gammapatia monoklonalna IgM	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: ■ stężenie białka monoklonalnego IgM w surowicy <3 g/dl ■ naciek limfoplazmocytoz lub małych limfocytów B w szpiku kostnym <10% ■ nie występują: niedokrwistość, objawy ogólne, zespół nadlepkkości, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony	Kyle i wsp. 2009, Ansell i wsp. 2010
Bezobjawowa makroglobulinemia Waldenströma	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: ■ stężenie białka monoklonalnego IgM w surowicy $\geq$ 3 g/dl lub ■ naciek limfoplazmocytoz lub małych limfocytów B w szpiku kostnym $\geq$ 10% ■ nie występują: niedokrwistość, objawy ogólne, zespół nadlepkkości, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony	Kyle i wsp. 2009, Ansell i wsp. 2010]
Objawowa makroglobulinemia Waldenströma	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: ■ białko monoklonalne IgM w surowicy (niezależnie od stężenia białka monoklonalnego) ■ naciek limfoplazmocytoz lub małych limfocytów B w szpiku kostnym >10% (zwykle międzybełczkowy), o charakterystycznym immunofenotypie różniącym z innymi chorobami, jak: PBL, MCL (sIgM+, CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD102+, CD103-, CD138-, CD191+, CD201+ i CD232+) ■ obecność co najmniej jednego z objawów: niedokrwistość, objawy ogólne, objawy zespołu nadlepkkości, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony	Ansell i wsp. 2010, Baldini i wsp. 2005, Gobbi i wsp. 2005, Kyle i wsp. 2003, Owen i wsp. 2003

IgM – immunoglobulina M; MCL (*mantle cell lymphoma*) – chłoniak z komórek strefy płaszcz; PBL – przewlekła białaczka limfocytowa

Tab. 4.4. Kryteria rozpoznania makroglobulinemii Waldenströma

Podstawowymi badaniami w diagnostyce MW – poza badaniem szpiku kostnego – są: immunoelektroforeza białek, ilościowe określenie immunoglobulin, a ponadto badania oceniające wydolność wątroby i nerek. Wymagane jest także wykonanie badań wykluczających obecność krioglobulin. Nie jest natomiast zalecane badanie stężeń łańcuchów lekkich w surowicy. U większości chorych na MW przy dużym stężeniu IgM stwierdza się zmniejszone stężenia prawidłowych immunoglobulin IgA i IgG, co może być przyczyną nawracających zapaleń zatok i infekcji górnych dróg oddechowych [Treon i wsp. 2009]. Rzadko wykrywa się zwiększoną aktywność transaminaz, natomiast zdecydowanie częściej dochodzi do zajęcia nerek w następstwie odkładania się łańcuchów lekkich, tworzenia depozytów amyloidu lub naciekania limfoplazmocytoz, co prowadzi do zwiększenia aktywności parametrów nerkowych i upośledzenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration rate*).

Stężenia β 2-mikroglobuliny i albuminy uważane są za czynniki prognostyczne mające wpływ na wybór leczenia chorych na MW [Kyle i wsp. 2003, Morel i wsp. 2009].

W momencie rozpoznania MW zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej [Kimby i wsp. 2006].

Jak już wspomniano, wśród chorych na MW występuje duże zróżnicowanie pod względem natężenia nacieku limfoplazmocytoz w szpiku kostnym, który może być przyczyną niedokrwistości, ta zaś bywa dodatkowo nasiloną przez obecność zimnych lub ciepłych aglutynin. W takich wypadkach należy wykonać badania oceniające liczbę retikulocytów, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie haptoglobiny oraz bezpośredni i pośredni test antyglobulinowy, chociaż warto pamiętać, że u chorych na MW hemoliza zachodzi pozanaczyniowo [Pruzanski, Shumak 1977a, b]. Kolejnym czynnikiem nasilającym niedokrwistość u chorych na MW jest niedobór żelaza. Suplementacja żelaza może prowadzić do zwiększenia lub normalizacji stężenia hemoglobiny (Hb), co może wpłynąć na odroczenie rozpoczęcia chemioterapii.

U około 20–25% chorych na MW rozpoznaje się polineuropatię obwodową, głównie czuciową. Jest ona najczęściej spowodowana obecnością glikoprotein skierowanych przeciwko mielinie, a także przeciwciał przeciwko gangliozynie M1. Wykrycie jednego z tych przeciwciał może potwierdzić rozpoznanie MW i polineuropatii związanej z IgM. Natomiast niestwierdzenie obecności tych przeciwciał nie jest kryterium wykluczającym rozpoznania MW, gdyż mogą występować inne przeciwciała skierowane przeciwko mielinie [Merlini i wsp. 1987]. Zajęcie szpiku kostnego stwierdzane jest u prawie wszystkich chorych na MW, w związku z czym trzeba również wykonać badanie cytologiczne i histopatologiczne szpiku kostnego. Naciek szpiku kostnego może być rozlany lub grudkowy.

W badaniu immunofenotypu komórek szpiku kostnego obserwuje się następujący charakterystyczny fenotyp: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. U około 20% chorych w badaniu fenotypu wykrywa się komórki z ekspresją CD5, CD10 lub CD23. W takich przypadkach należy wykluczyć przewlekłą białaczkę limfocytową i inny rozrost z komórek B [Owen i wsp. 2001, San Miguel i wsp. 2003].

Zaburzenia cytogenetyczne w przebiegu makroglobulinemii Waldenströma

Wśród chorych na MW stwierdzono dużą różnorodność zaburzeń cytogenetycznych, dotychczas jednak nie określono tych charakterystycznych dla MW, przesądzających o jej rozpoznaniu, jak w przypadku ostrych białacek szpikowych. Do najczęstszych zaburzeń

cytogenetycznych, występujących u około 50% chorych na MW, należą nieprawidłowości chromosomu 6, w tym delecja 6q. Zaburzenia cytogenetyczne nie są obecnie uważane za czynniki prognostyczne [Schop i wsp. 2002, Ocio i wsp. 2007].

Kryteria rozpoznania i czynniki prognostyczne w przypadku makroglobulinemii Waldenströma

Obecnie rozpoznaje się: gammapatię monoklonalną IgM, bezobjawową MW i objawową MW. W tabeli 4.4 zestawiono kryteria rozpoznania MW.

Zasady leczenia chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Do kryteriów kwalifikacji chorych do rozpoczęcia leczenia należą: stężenie Hb <10 g/dl, liczba płytek krwi (PLT) <100 G/l, masywna limfadenopatia, powiększenie wątroby, śledziony, zespół nadlepkkości, polineuropatia obwodowa będąca następstwem MW [Kyle i wsp. 2003]. Kwalifikacja chorych do leczenia nie powinna być oparta jedynie na stężeniu białka monoklonalnego, a chorzy, u których nie występują objawy kliniczne wtórne do MW (choroba bezobjawowa), powinni być poddawani okresowym badaniom krwi i okresowym wizytom kontrolnym (tzw. strategia „obserwuj i czekaj”).

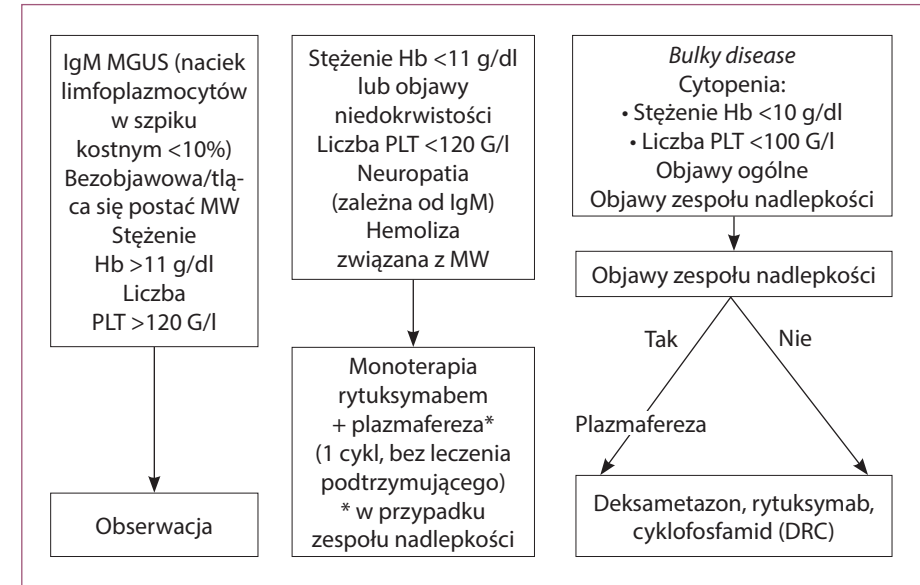
Chorzy bez objawów klinicznych, z małym stężeniem β 2-mikroglobuliny (<3 g/dl) i prawidłowym stężeniem Hb (>12 g/dl) nie wymagają leczenia, nawet gdy stężenie białka monoklonalnego jest większe niż 3 g/dl.

Leczenie chorych na objawową postać makroglobulinemii Waldenströma

Leczenie MW jest bardziej zbliżone do leczenia innych chłoniaków o małej złośliwości niż do leczenia MM. W leczeniu pierwszego rzutu chorych na MW stosowane są doustne leki alkilujące (chlorambucyl), analogi puryn (AP: kladrybina, fludarabina), a także rytuksymab, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu [Treon i wsp. 2006, Dimopoulos i wsp. 2009]. Wybór leczenia pierwszego rzutu zależy od: obecności cytopenii w badaniu morfologii krwi obwodowej, wieku chorego, a także od tego, czy jest on kandydatem do auto-SCT. Algorytm leczenia chorych na MW według Mayo Clinic przedstawiono na rycinie 4.1 [Ansell i wsp. 2010].

Stosowanie leków alkilujących i AP w terapii chorych będących potencjalnymi kandydatami do chemioterapii wysoko dawkowanej wspomaganej auto-SCT powinno być ograniczone ze względu na możliwość uszkodzenia komórek macierzystych. Ponadto AP mogą być przyczyną transformacji choroby, a także rozwoju zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych – wtórnych do zastosowanego leczenia [Leleu i wsp. 2009a, 2009b].

Uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie jest możliwe po zastosowaniu bortezomibu skojarzonego z deksametazonem i rytuksymabem. W badaniu prowadzonym przez WMCTG mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,1 miesiąca, a odpowiedź na leczenie uzyskano u 96% chorych, w tym CR u 22%. W grupie chorych, którzy uzy-



Ryc. 4.1. Standard leczenia makroglobulinemii Waldenströma według Mayo Clinic [na podstawie Ansell i wsp. 2010]; MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

skali co najmniej bardzo dobrą remisję częściową (*very good partial response*), 2-letni PFS stwierdzono u 80% chorych [Treon i wsp. 2007, 2009].

Ze względu na możliwość wystąpienia lub nasilenia polineuropatii można rozważyć podawanie bortezomibu raz w tygodniu.

Alternatywą dla leczenia bortezomibem chorych do 70. roku życia mogą być protokoły chemioterapii oparte na cyklofosfamidzie, zwykle stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem, jak: R-CHOP, R-CVP, R-CD [Treon i wsp. 2005, Dimopoulos i wsp. 2007, Buske i wsp. 2009, Ioakimidis i wsp. 2009].

W badaniu Dimopoulosa i wsp. w leczeniu pierwszego rzutu stosowano rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (R-CD). Remisję uzyskano u 78% chorych, w tym CR u 7%. Dwuletni PFS stwierdzono u 80% chorych [Dimopoulos i wsp. 2007]. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych po leczeniu według protokołu R-CHOP [Buske i wsp. 2009]. Z kolei Ioakimidis i wsp. porównali skuteczność leczenia według protokołów R-CHOP, R-CVP i R-CP stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu. Skuteczność leczenia według protokołu R-CP była porównywalna z wynikami leczenia według protokołów R-CVP i R-CHOP przy istotnie mniejszej częstości obserwowanych działań niepożądanych [Ioakimidis i wsp. 2009]. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność i mniejszą liczbę działań niepożądanych, leczenie według protokołów R-CD lub R-CP uważane jest za lepsze niż według protokołów R-CVP lub R-CHOP.

Z kolei leczenie AP w skojarzeniu z rytuksymabem powinno być rozważone w leczeniu starszych chorych lub młodszych, u których nie można zastosować bortezomibu ani cyklofosfamidu i którzy nie są kandydatami do wysoko dawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-SCT.

W badaniu S9003, przeprowadzonym przez grupę SWOG, po zastosowaniu fludarabiny w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu 10-letnie EFS stwierdzono u 20% chorych [Dhodapkar i wsp. 2009].

Chorzy, u których objawy zespołu nadlepkkości współistnieją z krioglobulinami i cytopenią – wtórnymi do obecności zimnych aglutynin – powinni zostać zakwalifikowani do leczenia objawowego za pomocą plazmaferezy. Wykonanie 2–3 zabiegów plazmaferezy pozwala zmniejszyć stężenie IgM o 30–60% [Menke, Treon 2007]. W tabeli 4.5 zestawiono kryteria odpowiedzi na leczenie MW.

Odpowiedź na leczenie	Kryteria
CR	Zniknięcie białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji, brak zajęcia szpiku kostnego Brak organomegalii i powiększenia węzłów chłonnych. Potwierdzenie w odstępie 6 tygodni
PR	Redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy o $\geq 50\%$ w badaniu elektroforezy białek i $\geq 50\%$ zmniejszenie powiększonych narządów i węzłów chłonnych
MR	Redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy o 25–49% w badaniu elektroforezy białek
SD	Stężenie białka monoklonalnego w surowicy $\pm 25\%$ w badaniu elektroforezy białek
PD	Zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy o $> 25\%$ w badaniu elektroforezy białek; powtórne badanie zalecane jest po 3 tygodniach

CR (*complete response*) – remisja całkowita; PR (*partial response*) – remisja częściowa;
MR (*minimal response*) – remisja minimalna; SD (*stabile disease*) – stabilizacja choroby;
PD (*progression disease*) – progresja choroby

Tab. 4.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie makroglobulinemii Waldenströma

Leczenie odpornej/nawrotowej postaci makroglobulinemii Waldenströma

W okresie pierwszego nawrotu MW po co najmniej 2-letnim czasie remisji można rozważyć wdrożenie metod, które były stosowane w leczeniu pierwszego rzutu. Natomiast w przypadku nawrotu lub progresji MW w czasie krótszym niż 2 lata należy wybrać inny sposób leczenia oparty na protokołach chemioterapii zawierające cytostatyki, które dotychczas nie były stosowane [Fonseca i wsp. 2007]. W przypadku stwierdzenia nawrotowej/opornej postaci MW należy rozważyć leczenie oparte na bortezomibie. Dotyczy to zwłaszcza chorych, których można poddać chemioterapii wysoko dawkowanej, wspoma-

ganej auto-SCT. Po wdrożeniu tego sposobu leczenia odpowiedź na terapię uzyskuje się u około 60–80% chorych [Treon i wsp. 2007, Ghobrial i wsp. 2008, Dimopoulos i wsp. 2005]. W ramach leczenia trzeciego rzutu można rozważyć podawanie alemtuzumabu [Treon i wsp. 2006, Dimopoulos i wsp. 2009].

W badaniu przeprowadzonym przez grupę WMCTG 27 z 79 chorych na WM było leczonych alemtuzumabem. W poprzednich rzutach terapii 23 chorych było leczonych rytuksymabem w monoterapii lub terapii skojarzonej (rytuksymab z innymi lekami). Odsetek wszystkich odpowiedzi w badanej grupie wyniósł 76%, w tym u 32% uzyskano PR.

Chemioterapia wysoko dawkowana wspomagana auto-SCT u chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Jedną z opcji leczenia kolejnego rzutu chorych na MW pozostaje auto-SCT, zwłaszcza chorych młodszych, u których obserwowano wielokrotne nawroty MW lub tych, u których obserwowano nawrót/progresję MW po leczeniu pierwszego rzutu.

Auto-SCT, jak również RIC alo-SCT mogą być rozważane jako sposoby leczenia w odpornej/nawrotowej postaci MW. Przeszczepienie alogenicznych komórek macierzystych (alo-SCT) po mieloablacyjnym kondycjonowaniu jest leczeniem dużego ryzyka, obarczonym dużą śmiertelnością okołoprzeszczepową [Treon i wsp. 2006, Dimopoulos i wsp. 2009].

ZESPÓŁ POEMS

Wstęp

W 1956 roku Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który pierwotnie został nazwany zespołem Crowa i Fucasego, a od roku 1980 jest określany akronimem POEMS, opartym na skojarzeniu występujących objawów, tj. polineuropatii, powiększenia narządów wewnętrznych (organomegalia), zaburzeń endokrynnych, białka monoklonalnego i zmian skórnych.

Patogeneza zespołu POEMS

Patogeneza zespołu POEMS jest złożona i nie do końca poznana. Punktem wyjściowym musi być mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej łańcuchy lekkie (najczęściej λ), powodująca jej klonalny rozrost. W badaniach kariotypu plazmacytów najczęściej stwierdzana jest aneuploidia [Rose i wsp. 1997] i del13 [Bryce i wsp. 2007]. Nie wiadomo, w jaki dokładnie sposób klon nowotworowy wywołuje charakterystyczne objawy zespołu: czy powstają one jako następstwo bezpośredniego działania białka monoklonalnego na jakieś cząsteczki docelowe oraz przez wydzielanie przez nowotworowe komórki różnych cytokin, czy też odbywa się to w jakiś pośredni sposób. Uważa się, że zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogen-nych i prozapalnych, przede wszystkim IL-1 β , TNF- α , IL-6, i stężenie czynnika wzrostu

śródbłónka naczyniowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) [Gherardi i wsp. 1996, Hitoshi i wsp. 1994].

Za najważniejszą cytokinę mającą wpływ na rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, który reagując z komórkami śródbłónki naczyń, wywołuje szybki i odwracalny wzrost przesączania naczyniowego, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie [Endo i wsp. 2002, Soubrier i wsp. 1997]. Ponadto zwiększone wytwarzanie VEGF jest spowodowane dużymi stężeniami IL-1 i IL-6 [Soubrier i wsp. 1997]. Najczęściej rozpoznaje się izoformę VEGF165. Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka monoklonalnego [Watanabe i wsp. 1998].

Epidemiologia zespołu POEMS

Zespół POEMS występuje bardzo rzadko. Zachorowalność w Japonii określana jest na 3 przypadki/1 mln osób/rok [Arimura i wsp. 2007], przy czym szacuje się, że w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest ona mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na 5. i 6. dekadę życia [Dispenzieri i wsp. 2007]. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą, a niektórzy chorzy przeżywają dłużej niż 10 lat. Dispenzieri i wsp. stwierdzili, że mediana przeżycia chorych na POEMS wynosi 13,8 roku. [Dispenzieri i wsp. 2003]. Z kolei Gherardi i wsp. zaobserwowali, że 7 z 15 chorych na zespół POEMS przeżyło 5 lat i więcej, w tym jeden 25 lat [Gherardi i wsp. 1991].

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS zestawiono w tabeli 4.1.

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Najważniejszym objawem, który pozwala różnicować POEMS od innych dyskracji plazmocytów, jest stwierdzenie pojedynczej zmiany lub licznych zmian osteosklerotycznych. W razie niewystępowania zmian kostnych wątpliwe, aby zespół POEMS był rozpoznaniem ostatecznym. U chorych dotkniętych zespołem POEMS mogą występować zmiany skórne, do których należą przede wszystkim nadmierne owłosienie i nadmierna pigmentacja skóry. U mężczyzn może dojść do powiększenia gruczołów sutkowych, a także do zaniku jąder. Częstymi zaburzeniami bywają nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi obwodowej, najczęściej nadpłytkowość i nadkrwistość.

Zarówno stężenie białka monoklonalnego w surowicy, jak i stężenie białka Bence'a Jonesa w moczu są mniejsze niż u chorych na MM. Niewydolność nerek, duże stężenie wapnia w osoczu czy złamania patologiczne kości rzadko bywają obserwowane. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytów jest zwykle mniejszy niż 5%. Charakterystyczne dla zespołu POEMS są duże stężenia: IL-1 β , TNF- α , IL-6 i VEGF w surowicy [Soubrier i wsp. 1997].

Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS

Dominującym objawem klinicznym (u 100% chorych na zespół POEMS) jest polineuropatia obwodowa [Kelly Jr. i wsp. 1983]. Początkowo zaburzenia czucia występują głównie

w zakresie kończyn dolnych, a następnie mogą wystąpić zaburzenia chodu. Proces ten jest postępujący i u 50% chorych powoduje trudności w poruszaniu się. Ostatecznie może być przyczyną inwalidztwa. Bóle kości i złamania patologiczne należą do rzadkości. Innym objawem zespołu POEMS jest postępująca utrata masy ciała, a także rozwój zaników mięśniowych.

U około 1/3 chorych występuje wodobrzusze i płyn w jamach opłucnej [Dispenzieri i wsp. 2007]. U 50% chorych obserwuje się powiększenie wątroby, rzadziej – śledziony czy węzłów chłonnych. W badaniu histopatologicznym powiększonego węzła chłonnego często stwierdza się hiperplazję naczyniowo-grudkową (choroba Castlemana) [Dispenzieri i wsp. 2003, Nakanishi i wsp. 1984]. U niektórych chorych może wystąpić zakrzepica żylna i tętnicza [Kang i wsp. 2003]. U około 84% chorych stwierdza się zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych, najczęściej hipogonadyzm, niedoczynność gruczołu tarczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy i niewydolność nadnerczy. Ponadto u większości chorych występują zaburzenia wydzielnicze czterech i więcej gruczołów dokrewnych. Często współistnieje niewydolność gonad, gruczołu tarczowego, trzustki i nadnerczy.

Diagnostyka różnicowa zespołu POEMS

Z powodu dominującego objawu, którym jest polineuropatia, chorzy na zespół POEMS początkowo kierowani są do neurologów, głównie z podejrzeniem zespołu Guillaina i Barrégo czy przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

Po wykryciu białka monoklonalnego towarzyszącego polineuropatii w różnicowaniu z zespołem POEMS należy uwzględnić AL, gammapatię monoklonalną i MM.

Jednym z najczulszych badań różnicujących zespół POEMS od wyżej wymienionych jednostek chorobowych jest stężenie VEGF. W osoczu chorych na zespół POEMS stężenie VEGF jest duże, podczas gdy w pozostałych wymienionych chorobach – niskie [Gherardi i wsp. 1996; Watanabe i wsp. 1998].

Sposoby leczenia chorych na zespół POEMS

Rzadkie występowanie zespołu POEMS i brak ostatecznego poznania jego przyczyn powodują, że obecnie nie ma standardów leczenia. Z tego samego powodu nie ma też wyników badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność określonego sposobu leczenia chorych. Sposoby leczenia chorych na zespół POEMS opracowano głównie na podstawie doniesień klinicznych, opisów przypadków i obserwacjach retrospektywnych, zwykle jednego ośrodka, a także doświadczeń z zakresu leczenia innych dyskracji plazmocytowych.

Leczeniem z wyboru chorych na zespół POEMS, u których stwierdzane są pojedyncze zmiany kostne, jest radioterapia. Jeśli zmiany w układzie kostnym są liczne i współistnieją z innymi objawami charakterystycznymi dla zespołu POEMS, zalecane jest stosowanie leczenia takiego, jak dla chorych na MM. U starszych chorych terapia opiera się na lekach alkilujących, natomiast u młodych postępowanie obejmuje wysoko dawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-SCT [Dispenzieri i wsp. 2003].

Ostateczne potwierdzenie hipotezy, w której za główną cytokinę odpowiedzialną za rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, będzie miało istotny wpływ na zmianę sposobu leczenia chorych na POEMS, którego celem będzie właśnie VEGF. Zarówno

immunoglobuliny podawane dożylnie, jak i zabiegi plazmaferez nie przynoszą korzyści chorym na zespół POEMS [Dispenziera i wsp. 2007]. Większą skuteczność stwierdzono, gdy jednocześnie stosowano plazmaferezę i leczenie kortykosteroidami [Ku i wsp. 1995]. Najdłużej stosowanym lekiem w leczeniu chorób należących do dyskrasji plazmocytów jest melfalan. Na podstawie wyników retrospektywnych badań klinicznych, w których stosowano melfalan głównie w skojarzeniu z prednizonem (czas leczenia 12–24 miesiące), odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest u 40% chorych [Dispenziera i wsp. 2003]. Zastosowanie cyklofosfamidu pozwala uzyskać remisję choroby u ograniczonej liczby chorych i leczenie to może być stosowane u młodych chorych będącymi kandydatami do auto-SCT.

Obiecujące wyniki daje stosowanie chemioterapii wysoko dawkowanej wspomaganą auto-SCT [Sanada i wsp. 2006], po której zastosowaniu odpowiedź uzyskuje ponad 90% chorych (tab. 4.1). Śmiertelność okołoprzeszczepowa określana jest na około 7% i jest większa niż u chorych na MM leczonych auto-SCT, a jednocześnie mniejsza niż w grupie chorych na AL leczonych auto-SCT [Gertz i wsp. 2002]. Zastosowanie chemioterapii wysoko dawkowanej wspomaganą auto-SCT prowadzi do zmniejszenia objawów polineuropatii, a w wypadkach stosowania skojarzonej radiochemioterapii zmniejszenie objawów polineuropatii może utrzymywać się miesiącami, a nawet latami [Ganti i wsp. 2005]. Kliniczna odpowiedź na leczenie lepiej koreluje ze stężeniem VEGF niż ze stężeniem białka monoklonalnego [Nakano i wsp. 2001]. W celu uzyskania poprawy klinicznej nie jest wymagane uzyskanie CR hematologicznej. Skuteczność najczęściej stosowanych sposobów leczenia chorych na zespół POEMS zestawiono w tabeli 4.6.

Leczenie	Odpowiedź na leczenie	Piśmiennictwo
Kortykosteroidy	≥15%	Dispenziera i wsp. 2003, Nakanishi i wsp. 1984, Orefice i wsp. 1994
Leczenie oparte na lekach alkilujących	≥40%	Dispenziera i wsp. 2003, Reitan i wsp. 1980
Radioterapia	≥50%	Dispenziera i wsp. 2003, Iwashita i wsp. 1977, Reitan i wsp. 1980
Auto-SCT	≥90%	Sanada i wsp. 2006, Ganti i wsp. 2005, Jaccard i wsp. 2002
Auto-SCT (auto-stem cells transplantation) – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej		

Tab. 4.6. Skuteczność najczęściej stosowanych sposobów leczenia u chorych na zespół POEMS

Poza wyżej wymienionymi metodami leczenia chorych na zespół POEMS istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności leczenia skojarzonego z zastosowaniem bewacyzumabu i talidomidu u chorych, u których stwierdzono wznowę zespołu POEMS po auto-SCT. Innym przykładem nowoczesnego leczenia skojarzonego, opisanego przez Samarasa i wsp., stosowanego w leczeniu wznowy zespołu POEMS po auto-PBSCT, jest skojarzenie cyklofosfamidu, deksametazonu i bewacyzumabu [Badros i wsp. 2005, Straume i wsp.

2006]. Ponadto istnieją opisy przypadków leczenia chorych na zespół POEMS lenalidomidem [Dispenziera i wsp. 2007]. Do innych leków, które są stosowane w leczeniu chorych na zespół POEMS, należą: interferon α [Coto i wsp. 1991], tamoksyfen, kwas transretynowy, talidomid, tiklopidyna, argatroban, stront (89Sr) [Dispenziera i wsp. 2007]. Skuteczność tych leków jest ograniczona i wymaga dalszych badań klinicznych.

Wydaje się, że jednym z najbardziej obiecujących leków immunomodulujących w leczeniu zespołu POEMS jest lenalidomid, wymaga to jednak dalszych badań klinicznych [Dispenziera i wsp. 2007].

Obecnie najlepszym leczeniem, ale jednocześnie obciążonym największą śmiertelnością, pozostaje chemioterapia wysoko dawkowana wspomaganą auto-SCT.

Piśmiennictwo

- Abraham R.S., Ballman K.V., Dispenziera A. i wsp. *Functional gene expression analysis of clonal plasma cells identifies a unique molecular profile for light chain amyloidosis*. Blood 2005; 105: 794–803.
- Ansell S.M., Kyle R.A., Reeder C.B., Fonseca R. *Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART)*. Guidelines Mayo Clin Proc 2010; 85: 824–833.
- Arimura K., Hashiguchi T. *Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan*. W: Yamamura T., Kira J., Tabira T. (red.) *Current topics in neuroimmunology*. Bologna 2007; 241–245.
- Badros A., Porter N., Zimrin A. *Bevacizumab therapy for POEMS syndrome*. Blood 2005; 106: 1135.
- Baldini L., Goldaniga M., Guffanti A. i wsp. *Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenström's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: Proposal for a common prognostic scoring system*. J Clin Oncol 2005; 23: 4662–4668.
- Benjamin M., Reddy S., Brawley O.W. *Myeloma and race: a review of the literature*. Cancer Metastasis Rev 2003; 22: 87–93.
- Bochtler T., Hegenbart U., Cremer F.W. i wsp. *Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability*. Blood 2008; 111: 4700–4705.
- Bohne S., Sletten K., Menard R. i wsp. *Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsins B, K and L*. J Pathol 2004; 203: 528–537.
- Bryce A.H., Ketterling R.P., Gertz M.A. i wsp. *Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis*. Haematologica 2009; 94: 380–386.
- Bryce A.H., Ketterling R.P., Gertz M.A. i wsp. *Cytogenetic analysis using multiple myeloma targets in POEMS syndrome*. Proceedings of American Society of Oncology Meeting. Chicago 2007.
- Buske C., Hoster E., Dreyling M.H. i wsp. *The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Leukemia 2009; 23: 153–161.
- Cohen A.D., Comenzo R.L. *Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy*. Hematology 2010; 287–294.
- Cohen A.D., Zhou P., Chou J. i wsp. *Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial*. Br J Haematol 2007; 139: 224–233.
- Comenzo R.L. *How I treat amyloidosis*. Blood 2009; 114: 3147–3157.
- Comenzo R.L., Hegenbart U., Sanchirawala V. i wsp. *High rates of overall and complete hematologic response in a prospective phase 1/2 study of weekly and twice-weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis [abstract]*. Amyloid 2010; 17(s1): 83.
- Comenzo R.L., Hoffman J.E., Hassoun H. i wsp. *Pathobiologic associations of plasma cell (PC) overexpression of Cyclin D1 (CCND1) in systemic AL amyloidosis (AL) [abstract]*. Amyloid 2010; 17(s1): 61.
- Coto V., Auletta M., Oliviero U. i wsp. *POEMS syndrome: an Italian case with diagnostic and therapeutic implications*. Ann Ital Med Interna 1991; 6: 416–419.
- Dhodapkar M.V., Hoering A., Gertz M.A. i wsp. *Longterm survival in Waldenström macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group directed intergroup trial S9003*. Blood 2009; 113: 793–796.

- Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M.C. i wsp. *Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide*. J Clin Oncol 2007; 25: 3344–3349.
- Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M.C. i wsp. *Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib*. Haematologica 2005; 90: 1655–1657.
- Dimopoulos M.A., Gertz M.A., Kastritis E. i wsp. *Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. J Clin Oncol 2009; 27: 120–126.
- Dimopoulos M.A., Panayiotidis P., Mouloupoulos L.A. i wsp. *Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management*. J Clin Oncol 2000; 18: 214–226.
- Dispenzieri A. *POEMS syndrome*. Blood Reviews 2007; 21: 285–299.
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Hayman S.R. i wsp. *Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study [abstract]*. Amyloid 2010; 17(s1): 87.
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. i wsp. *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis*. J Clin Oncol 2004; 22: 3751–3757.
- Dispenzieri A., Klein C.J., Mauermann M.L. *Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome*. Blood 2007; 110: 1075–1076.
- Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. i wsp. *POEMS syndrome: definitions and long-term outcome*. Blood 2003; 101: 2496–2506.
- Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. i wsp. *International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders*. Leukemia 2009; 23: 215–224.
- Endo I., Mitsui T., Nishino M. i wsp. *Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome*. Intern Med 2002; 41: 1196–1198.
- Ganti A.K., Pipinos I., Culcea E. i wsp. *Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome*. Am J Hematol 2005; 79: 206–210.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. i wsp. *Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004*. Am J Hematol 2005; 79: 319–328.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i wsp. *Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response*. Haematologica 2007; 92: 1415–1418.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i wsp. *Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis*. Am J Med 2002; 113: 549–555.
- Gertz M.A., Merlini G. *Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]*. Amyloid 2010; 17: 48.
- Gherardi R.K., Belec L., Soubrier M. i wsp. *Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome*. Blood 1996; 87: 1458–1465.
- Gherardi R.K., Malapert D., Degos J.D. *Castleman disease – POEMS syndrome overlap [letter; comment]*. Ann. Intern Med 1991; 114: 520–521.
- Ghobrial I.M., Fonseca R., Gertz M.A. i wsp. *Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia*. Br J Haematol 2006; 133: 158–164.
- Ghobrial I.M., Matous J., Padmanabhan S. i wsp. *Phase II trial of combination of bortezomib and rituximab in relapsed and/or refractory Waldenström's macroglobulinemia*. Blood 2008; 112: 832 [Abstract].
- Gibbs S.D.J., Gillmore J.D., Sattianayagam P.T. i wsp. *CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study*. Amyloid 2010; 17.
- Gibbs S.D.J., Gillmore J.D., Sattianayagam P.T. i wsp. *In AL amyloidosis, both oral melphalan and dexamethasone (Mel-Dex) and risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) have similar efficacy as upfront treatment [abstract]*. Blood 2009; 114: 745.
- Gobbi P.G., Baldini L., Broglio C. i wsp. *Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: A survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance?* Clin Cancer Res 2005; 11: 1786–1790.
- Hegenbart U., Bochtler T., Dietrich S. i wsp. *Treatment of light chain amyloidosis patients with lenalidomide and dexamethasone after failure of melphalan-containing chemotherapies [abstract]*. Amyloid 2010; 17(s1): 184.
- Herrinton L.J., Weiss N.S. *Incidence of Waldenström's macroglobulinemia*. Blood 1993; 82: 3148–3150.
- Hitoshi S., Suzuki K., Sakuta M. *Elevated serum interleukin-6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease*. Intern Med 1994; 33: 25–33.

- Ioakimidis L., Patterson C.J., Hunter Z.R. i wsp. *Comparative outcomes following CP-R, CVP-R and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia*. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9: 62–66.
- Iwashita H., Ohnishi A., Asada M. i wsp. *Polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema, and hypertrichosis in localized osteosclerotic myeloma*. Neurology 1977; 27: 675–681.
- Jaccard A., Moreau P., Leblond V. i wsp. *High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis*. N. Engl. J. Med 2007; 357: 1083–1093.
- Jaccard A., Royer B., Bordessoule D. i wsp. *High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome*. Blood 2002; 99: 3057–3059.
- Jemal A., Murray T., Ward E. i wsp. *Cancer statistics, 2005*. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10–30.
- Kang K., Chu K., Kim D.E. i wsp. *POEMS syndrome associated with ischemic stroke*. Arch Neurol 2003; 60: 745–749.
- Kastritis E., Wechalekar A.D., Dimopoulos M.A. i wsp. *Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis*. J Clin Oncol 2010; 28: 1031–1037.
- Kelly J.J. Jr., Kyle R.A., Miles J.M., Dyck P.J. *Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy*. Neurology 1983; 33: 202–210.
- Kimby E., Treon S.P., Anagnostopoulos A. i wsp. *Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6: 380–383.
- Kristinsson S.Y., Bjorkholm M., Goldin L.R. i wsp. *Risk of lymphoproliferative disorders among first degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden*. Blood 2008; 112: 3052–3056.
- Ku A., Lachmann E., Tunkel R., Nagler W. *Severe polyneuropathy: initial manifestation of Castleman's disease associated with POEMS syndrome*. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76: 692–694.
- Kumar S., Dispenzieri A., Katzmán J.A. i wsp. *Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features*. Blood 2010; 116: 5126–5129.
- Kyle R.A., Gertz M.A. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol 1995; 32: 45–59.
- Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. i wsp. *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989*. Blood, 1992; 79: 1817–1822.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia 2009; 23: 3–9.
- Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. i wsp. *Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood 2003; 102: 3759–3764.
- Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. i wsp. *Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Semin Oncol 2003; 30: 116–120.
- Lachmann H.J., Gallimore R., Gillmore J.D. i wsp. *Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy*. Br J Haematol 2003; 122: 78–84.
- Landau H., Hassoun H., Bello C. i wsp. *Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis [abstract]*. Amyloid 2010; 17 (s1): 80.
- Lebovic D., Hoffman J., Levine B.M. i wsp. *Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone*. Br J Haematol 2008; 143: 369–373.
- Leleu X.P., Manning R., Soumerai J.D. i wsp. *Increased incidence of transformation and myelodysplasia/ acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs*. J Clin Oncol 2009; 27: 250–255.
- Leleu X.P., Roccaro A.M., Moreau A.S. i wsp. *Waldenström macroglobulinemia*. Cancer Lett 2008a; 270: 95–107.
- Leleu X.P., Tamburini J., Roccaro A. i wsp. *Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia patients with nucleoside analogue based therapy*. Clin Lymphoma Myeloma 2009b; 9: 71–73.
- Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. i wsp. *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis*. Circulation 2005; 111: 186–193.
- McMaster M.L., Csako G., Giambarresi T.R. i wsp. *Long-term evaluation of three multiple-case Waldenström macroglobulinemia families*. Clin Cancer Res 2007; 13: 5063–5069.

- Menke M.N., Treon S.P. *Hyperviscosity syndrome*. W: Sekeres M.A., Kalaycio M.E., Bolwell B.J. (red.) *Clinical malignant hematology*. New York 2007: 937–941.
- Fonseca R., Hayman S. *Waldenström macroglobulinaemia*. Br J Haematol 2007; 138: 700–720.
- Merlini G., Baldini L., Broglia C. i wsp. *Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia*. Semin Oncol 2003; 30: 211–215.
- Merlini G., Bellotti V. *Molecular mechanisms of amyloidosis*. N Engl J Med 2003; 349: 583–596.
- Moreau P., Jaccard A., Benboubker L. i wsp. *Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: a multicentre phase I/II dose escalation study* [abstract]. Amyloid 2010; 17(s1): 87.
- Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. *International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia*. Blood 2009; 113: 4163–4170.
- Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. i wsp. *The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan*. Neurology 1984; 34: 712–720.
- Nakano A., Mitsui T., Endo I. i wsp. *Solitary plasmacytoma with VEGF overproduction: report of a patient with polyneuropathy*. Neurology 2001; 56: 818–819.
- Nobile-Orazio E., Marmiroli P., Baldini L. i wsp. *Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins*. Neurology 1987; 37: 1506–1514.
- Ocio E.M., Schop R.F., Gonzalez B. i wsp. *6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis*. Br J Haematol 2007; 136: 80–86.
- Orefice G., Morra V.B., De Michele G. i wsp. *POEMS syndrome: clinical, pathological and immunological study of a case*. Neurol Res 1994; 16: 477–480.
- Owen R.G., Barrans S.L., Richards S.J. i wsp. *Waldenström macroglobulinemia: development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors*. Am J Clin Pathol 2001; 116: 420–428.
- Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. i wsp. *Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Semin Oncol 2003; 30: 110–115.
- Palladini G., Campana C., Klersy C. i wsp. *Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis*. Circulation 2003; 107: 2440–2445.
- Palladini G., Perfetti V., Perlini S. i wsp. *The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL)*. Blood 2005; 105: 2949–2951.
- Palladini G., Russo P., Nuvolone M. i wsp. *Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis*. Blood 2007; 110: 787–788.
- Pruzanski W., Shumak K.H. *Biologic activity of cold-reacting autoantibodies (first of two parts)*. N Engl J Med 1977a; 297: 538–542.
- Pruzanski W., Shumak K.H. *Biologic activity of cold-reacting autoantibodies (second of two parts)*. N Engl J Med 1977b; 297: 583–589.
- Rajkumar S.V. *Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol 2011; 86: 57–65.
- Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A. *Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma*. Cancer 1998; 82: 1501–1505.
- Reece D.E., Santhorawala V., Hegenbart U. i wsp. *Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study*. Blood 2009; 114: 1489–1497.
- Reitan J.B., Pape E., Fossa S.D. i wsp. *Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy*. Acta Med Scand 1980; 208: 137–144.
- Rose C., Zandecki M., Copin M.C. i wsp. *POEMS syndrome: report on six patients with unusual clinical signs, elevated levels of cytokines, macrophage involvement and chromosomal aberrations of bone marrow plasma cells*. Leukemia 1997; 11: 1318–1323.
- San Miguel J.F., Vidriales M.B., Ocio E. i wsp. *Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia*. Semin Oncol 2003; 30: 187–195.
- Sanada S., Ookawara S., Karube H. i wsp. *Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation*. Am J Kidney Dis 2006; 47: 672–679.
- Santhorawala V., Finn K.T., Fennessey S. i wsp. *Durable haematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis* [abstract]. Amyloid 2010; 17(s1): 84.
- Santhorawala V., Skinner M., Quillen K. i wsp. *Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation*. Blood 2007; 110: 3561–3563.

- Schechter G. *A triple on AL amyloidosis, waiting for a home run*. Blood 2007; 109: 391–392.
- Schop R.F., Kuehl W.M., Van Wier S.A. i wsp. *Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions*. Blood 2002; 100: 2996–3001.
- Skinner M., Santhorawala V., Seldin D.C. i wsp. *High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study*. Ann Intern Med 2004; 140: 85–93.
- Soubrier M., Dubost J.J., Serre A.F. i wsp. *Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor*. Arthritis Rheum 1997; 40: 786–787.
- Straume O., Bergheim J., Ernst P. *Bevacizumab therapy for POEMS syndrome*. Blood 2006; 107: 4973–4974.
- Treon S.P. *How I treat Waldenström macroglobulinemia*. Blood 2009; 114: 2375–2385.
- Treon S.P., Gertz M.A., Dimopoulos M.A. i wsp. *Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Blood 2006; 107: 3442–3446.
- Treon S.P., Hunter Z.R., Aggarwal A. i wsp. *Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia*. Ann Oncol 2006; 17: 488–494.
- Treon S.P., Hunter Z., Branagan A. *CHOP plus rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia*. Clin Lymphoma Myeloma 2005; 5: 273–277.
- Treon S.P., Hunter Z.R., Matous J. i wsp. *Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248*. Clin Cancer Res 2007; 13: 3320–3325.
- Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. i wsp. *Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180*. J Clin Oncol 2009; 23: 3830–3835.
- Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. i wsp. *Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome*. Muscle Nerve 1998; 21: 1390–1397.
- Zonder J., Santhorawala V., Snyder R. i wsp. *Rapid haematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone* [abstract]. Amyloid 2010; 17(s1): 86.

Dominik Dytfeld, Andrzej Jakubowiak,
Jan Maciej Zaucha, Mieczysław Komarnicki

Rzadkie postaci szpiczaka plazmocytowego

Rare manifestations of multiple myeloma

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy jest stosunkowo częstym nowotworem hematologicznym o znanym obrazie klinicznym. Istnieją jednak rzadkie postaci, które znacząco odbiegają od klasycznego obrazu choroby i mogą sprawiać trudności diagnostyczne. W rozdziale opisano nietypowe postaci szpiczaka: IgD, IgE oraz IgM, szpiczaka osteosklerotycznego z towarzyszącym zespołem POEMS, formę białaczkową szpiczaka oraz nietypowe lokalizacje pozakostne ze szczególnym uwzględnieniem nacieczenia ośrodkowego układu nerwowego i błon surowiczych. Przedstawiono także wybrane zespoły paraneoplastyczne. Omówiono również rodzinne występowanie szpiczaka plazmocyтового oraz współwystępowanie z innymi nowotworami. Opisane sytuacje kliniczne są rzadkie, jednak ich znajomość może być przydatna, tym bardziej że przebieg kliniczny nietypowych postaci szpiczaka jest często bardziej agresywny, co implikuje konieczność jak najszybszego wdrożenia leczenia.

Słowa kluczowe: lokalizacja pozakostna szpiczaka plazmocyтового, POEMS, szpiczak IgM, szpiczak IgD, białaczka plazmatycznokomórkowa, zespół Sweeta

Abstract

Plasmacytic myeloma is a relatively common hematological malignancy, with a well-known clinical picture. There are, however, rare manifestations of the disease, which differ significantly from the classical picture and can cause diagnostic difficulties. Unusual forms of myeloma not infrequently run aggressive course and are associated with worse prognosis. This chapter describes the unusual forms of myeloma IgD, IgE and IgM, osteosclerotic myeloma associated with POEMS syndrome, a plasma cell leukemia and extramedullary myelomatous infiltrations with special emphasis on the infiltration of the central nervous system, upper respiratory system and serous membranes. Also selected paraneoplastic syndromes, familial forms of myeloma and co-existence with other cancers were described. Presented clinical manifestations of multiple myeloma are rare, but their knowledge can be useful during diagnostics, especially due to the high aggressiveness of atypical myeloma, which implies the necessity for the urgent treatment.

Key words: extramedullary infiltration of multiple myeloma, myeloma IgD, myeloma IgM, POEMS, plasmacytic leukemia, Sweet's syndrome

WSTĘP

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*), inaczej plazmocytowy, jest chorobą hematologiczną stanowiącą 1–2% ogółu nowotworów złośliwych i około 15% nowotworów układu krwiotwórczego. Klasyczna postać MM charakteryzuje się uogólnionymi zmianami nowotworowymi w obrębie kości ze współistniejącym uszkodzeniem nerek, a także upośledzeniem hematopoezy i skłonnościami do zakażeń. W badaniach laboratoryjnych MM manifestuje się obecnością białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, co jest następstwem produkcji przez patologiczne plazmocyty kompletnej immunoglobuliny (Ig), najczęściej IgG lub IgA, bądź jedynie łańcuchów lekkich: kappa lub lambda. Rzadsze postaci MM to: szpiczak odosobniony (kostny lub pozakostny), szpiczak niewydzielający i skąpowydzielający. Niekiedy jednak obraz kliniczny MM bywa zupełnie odmienny od obrazu klasycznego, opisywanego w podręcznikach, co może sprawiać trudności diagnostyczne, a tym samym opóźniać leczenie.

Poniżej przedstawiono nietypowe manifestacje kliniczne i laboratoryjne oraz zespoły paraneoplastyczne opisywane w skojarzeniu z MM podczas rozpoznania choroby, ale także pojawiające się w jej przebiegu – zwłaszcza w przypadku progresji. Nie stanowią one istotnego odsetka przypadków, jednak znajomość rzadkich wariantów klinicznych i laboratoryjnych MM może ułatwić w sytuacjach wątpliwych diagnostykę różnicową.

SZPICZAK NIEWYDZIELAJĄCY

Jedną z rzadszych postaci MM jest postać niewydzielająca, w której klasycznymi metodami (immunoelektroforezą oraz immunofiksacją) nie wykrywa się białka monoklonalnego ani w moczu, ani w surowicy. Zwykle do hematologa chorzy tacy kierowani są w ramach diagnostyki niedokrwistości lub zmian kostnych. Szacuje się, że ta postać MM stanowi 1–5% przypadków [Kyle i wsp. 2003, Blade, Kyle 1999]. Podstawą rozpoznania jest badanie szpiku (cytologiczne i immunohistochemiczne) potwierdzające nacieki klonalnych plazmocytw, chociaż u 15% chorych na MM niewydzielającego nie stwierdza się w badaniach immunohistochemicznych łańcuchów lekkich kappa lub lambda. W obrazie klinicznym obserwuje się klasyczne zmiany osteolityczne, a u 92% chorych zmniejszenie stężenia prawidłowych (nieklonalnych) immunoglobulin [Kyle i wsp. 2003, Blade, Kyle 1999]. Mimo że klasyczne badania diagnostyczne nie wykazują obecności białka monoklonalnego, to u ponad 2/3 chorych stwierdza się nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (FLCr) i u tych chorych test ten jest zalecany do oceny skuteczności terapii [Durie i wsp. 2006, Dispenzieri i wsp. 2009]. Dokładniejsza analiza badania immunofiksacji w skojarzeniu z badaniem wolnych łańcuchów lekkich pozwala na stwierdzenie obecności białka monoklonalnego w surowicy, co sprawia, że odsetek chorych na MM „prawdziwie” niewydzielającego jest znacznie mniejszy niż 2%.

U chorych tych jedyną możliwość oceny aktywności choroby dają powtarzane badania cytologiczne szpiku [Durie i wsp. 2006]. Zaburzenia cytogenetyczne u chorych na MM niewydzielającego nie różnią się od tych obserwowanych w postaci wydzielającej [Bładé, Kyle 1999]. Zarówno rokowanie, jak i zalecenia terapeutyczne u chorych na MM niewydzielającego są takie same jak u osób z klasyczną postacią choroby, tj. chorych na MM wydzielającego. Niektóre badania jednak wskazują, że rokowanie w przypadku chorych na MM niewydzielającego leczonych transplantacją autologiczną jest lepsze niż dla pacjentów dotkniętych klasyczną postacią choroby [Terpos i wsp. 2003].

SZPICZAK IGD, IGM ORAZ IGE

Rzadką laboratoryjną manifestacją MM jest monoklonalna produkcja immunoglobuliny IgD obserwowana u około 2% chorych na MM. Problemy diagnostyczne wynikają z tego, że w rutynowym badaniu u 60% chorych nie stwierdza się w ogóle obecności piku białka monoklonalnego, a jeśli jest obecny, to jego stężenie zwykle nie przekracza 20 g/l. U 90–96% chorych stwierdza się nadprodukcję łańcucha lekkiego (zwykle lambda), co sprawia, że obraz kliniczny stanowi wariant choroby łańcuchów lekkich [Bładé, Kyle 1999, Kuliszkiwicz-Janus i wsp. 2005, Shimamoto i wsp. 1991, Bładé i wsp. 1994, Jancelewicz i wsp. 1975]. Obraz kliniczny jest również nieco odmienny – zwykle dotyczy młodszych chorych, cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem, często z towarzyszącą amyloidozą oraz naciekami pozaszpikowymi. U 10% chorych stwierdza się limfadenopatię [Shimamoto 1991, Bładé i wsp. 1994]. U 33% przypadków w momencie rozpoznania obserwuje się niewydolność nerek, a hiperkalcemię – u 20% [Homan i wsp. 1990]. Chorobie często towarzyszą dolegliwości neurologiczne, takie jak miopatia, zespół cieśni nadgarstka, co związane jest prawdopodobnie ze współwystępowaniem amyloidozy. Szpiczakowi IgD często towarzyszą choroby tkanki łącznej, co w kontekście niewielkiego stężenia białka monoklonalnego może utrudniać rozpoznanie. Starsze analizy wskazują, że średni czas przeżycia chorych na MM IgD wynosi 13,7–21 miesięcy i jest krótszy niż w klasycznym MM IgG i IgA [Bładé i wsp. 1994, Jancelewicz i wsp. 1975]. Nowsze analizy pokazują jednak, że 30% chorych na MM IgD żyje ponad 3 lata, a 20% – ponad 5 lat [Bładé i wsp. 1994]. Shimamoto za niekorzystne czynniki mające wpływ na krótszy czas wolny od progresji u chorych na MM IgD uznaje obecność łańcucha lambda oraz liczbę leukocytów ponad 7 G/l. W zależności od liczby czynników rokowniczych klasyfikuje się chorych do trzech grup rokowniczych: 0, 1 i 2 [Shimamoto i wsp. 1991]. Na podstawie retrospektywnej analizy 36 chorych poddanych chemioterapii ablacyjnej prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia i czasu wolnego od progresji wyniosło odpowiednio 69% i 38% [Sharma i wsp. 2010]. Niektórzy autorzy wskazują, że zastosowanie chemioterapii mieloablacyjnej niweluje różnice między MM IgD a klasycznymi postaciami choroby [Sharma i wsp. 2010, Maisnar i wsp. 2008], co jednak ciągle jest przedmiotem dyskusji [Chong i wsp. 2008, Morris i wsp. 2010].

Jeszcze rzadziej jest spotykany MM IgM (0,2–0,5% chorych na MM) [Reece i wsp. 2010, MacLennan 1992, Avet-Loiseau i wsp. 2003]. Chociaż jedną z cech klinicznych wspólnych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) jest obecność monoklonalnego białka IgM w surowicy, to całość obrazu klinicznego jest odmienna. Prawdopodobne rozpoznanie jest istotne głównie ze względu na inne rokowanie oraz zalecenia terapeutyczne. Klonalny

rozrost plazmocytów stwierdzany zwykle w biopsji aspiracyjnej szpiku oraz inne cechy kliniczne charakterystyczne dla szpiczaka, takie jak: hiperkalcemia, niewydolność nerek oraz ogniska osteolityczne, przemawiają za rozpoznaniem MM IgM niż znacznie częstszej WM. Rozpoznanie różnicowe może nie być jednak łatwe. Pomocne w tych sytuacjach są badania cytogenetyczne. Ostatnie wyniki badań wskazują, że obecność translokacji t(11;14) związanej z deregulacją cykliny D1 jest charakterystyczna dla MM, a nie dla WM [Avet-Loiseau i wsp. 2003]. Innym elementem różnicującym jest delecja 6q- typowa dla WM [Schop i wsp. 2006]. Niektórzy autorzy wykazują jednak ograniczoną czułość badań cytogenetycznych w diagnostyce MM IgM, w związku z czym poszukuje się innych różnicujących badań diagnostycznych [Schuster i wsp. 2010]. Jednym z nich jest zwiększona ekspresja interleukiny 1b (IL-1b) odpowiedzialnej za zwiększoną produkcję interleukiny 6 (IL-6), co obserwuje się u chorych na MM [Donovan i wsp. 2002]. Leczenie chorych na MM IgM nie odbiega zasadniczo od leczenia pacjentów z klasyczną postacią MM. Niektóre badania wskazują jednak – w porównaniu z formami klasycznymi – na istotnie gorsze rokowanie, znacznie krótszy okres przeżycia i czas wolny od progresji u chorych dotkniętych tą rzadką postacią MM [Morris i wsp. 2010]. Chemioterapia mieloablacyjna nie zmienia rokowania, a średni czas przeżycia wynosi 30 miesięcy [Reece i wsp. 2010, Schuster i wsp. 2010].

Szpiczak IgE jest wykrywany niezwykle rzadko. Dotychczas opisano kilkadziesiąt przypadków tego wariantu choroby [Invernizzi i wsp. 1991, Hagihara i wsp. 2010, Chiu i wsp. 2010]. Jego charakterystyczne cechy kliniczne to częsta obecność plazmocytów we krwi obwodowej, zmiany osteoblastyczne, hepatosplenomegalia, a także amyloidozą. Przebieg kliniczny tej formy MM jest zwykle agresywny, a okres przeżycia krótszy niż w postaciach klasycznych (średnio 16 miesięcy), co może wynikać z późnego rozpoznania [Macro i wsp. 1999].

BIAŁACZKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWA

Jedną z najbardziej agresywnych postaci MM jest białaczka plazmatycznokomórkowa. Jest ona definiowana według kryteriów Kyle'a. Warunkiem rozpoznania jest stwierdzenie co najmniej 20% plazmocytów w rozmazie krwi obwodowej lub bezwzględnej liczby plazmocytów we krwi obwodowej ponad 2 G/l ze współistniejącą gammopatią monoklonalną [Sher i wsp. 2010, Jimenez-Zepeda, Dominguez 2006]. Należy zwrócić uwagę, że obecność plazmocytów we krwi obwodowej towarzyszy liczным chorobom infekcyjnym, takim jak wstrząs septyczny, zakażenie parwowirusem B19, mononukleozą zakaźną czy gorączką denga. Chorobom tym nie towarzyszy jednak obecność białka monoklonalnego, a plazmocytoza zanika wraz z ustępowaniem innych objawów infekcji [Gawoski, Ooi 2003, Bai i wsp. 2006].

Białaczka plazmatycznokomórkowa występuje rzadko. Szacuje się, że stanowi 0,5–3% przypadków MM [Han i wsp. 2008]. Należy wyróżnić dwie postaci choroby: pierwotną, która jest rozpoznawana wyjściowo w trakcie diagnostyki choroby, oraz wtórną, która jest przejawem progresji wcześniej istniejącego klasycznego MM. W starszych analizach częstość postaci pierwotnej była znacznie większa niż wtórnej, jednak obecnie liczba chorych z postaciami wtórną i pierwotną jest podobna [Sher i wsp. 2010]. W 70% przypadków białaczki plazmatycznokomórkowej stwierdza się złożone zaburzenia

cytogenetyczne. Najczęściej są to hipodiploidia i strukturalne zaburzenia chromosomu 1, 13 oraz 14, i są one podobne w obu postaciach choroby [Fonseca i wsp. 2004, Chang i wsp. 2009, Colovic i wsp. 2008]. Białaczka plazmatycznokomórkowa to najbardziej agresywna postać kliniczna MM. U chorych stwierdza się zwykle nacieki pozakostne, często z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, towarzyszącą organomegalią oraz limfadenopatią. O agresywności choroby świadczą także znacznie zwiększona aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy, duże stężenie β_2 -mikroglobuliny (u 65% chorych >6 mg/l) oraz małe stężenie albuminy w surowicy.

Rokowanie pozostaje złe, zwłaszcza w postaci wtórnej, gdy jest elementem progresji choroby i narastającej chemiooporności. Także u chorych na białaczkę pierwotną, mimo początkowej odpowiedzi na leczenie, bardzo szybko rozpoznaje się oporność. Średni okres przeżycia chorych z postacią pierwotną to 8 miesięcy, podczas gdy z postacią wtórną – 2 miesiące [Garcia-Sanz i wsp. 1999, Tiedemann i wsp. 2008]. Z racji niewielkiej częstości choroby nie ma badań z randomizacją i tym samym – zaleceń terapeutycznych. Tradycyjne schematy stosowane w leczeniu MM są zwykle nieskuteczne. Wydłużenie czasu przeżycia wykazano u chorych po zastosowaniu chemioterapii mieloablacyjnej wspomaganej autotransplantacją, choć efektywność tego leczenia jest mniejsza w porównaniu z chorymi na klasyczną postać choroby. Alternatywę stanowi alotransplantacja, zwłaszcza w przypadku postaci pierwotnej choroby, która często dotyczy osób młodszych. Efekty tego leczenia trudno jednak ocenić ze względu na ograniczoną liczbę chorych i brak badań z randomizacją, ale dotychczasowe doniesienia wskazują na umiarkowaną skuteczność i dużą śmiertelność (średni czas przeżycia to 3 miesiące) [Yeh i wsp. 1999].

Nowe leki, takie jak inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, są obiecujące, choć efektywność tego leczenia jest ciągle niezadowalająca. Skuteczność talidomidu jest ograniczona i wydaje się, że jego stosowanie nie ma istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia chorych na białaczkę plazmatycznokomórkową (opisywany średni czas przeżycia to 3 miesiące) [Petrucci i wsp. 2007], choć inni autorzy przedstawiają dane bardziej obiecujące (z czasem przeżycia do 14 miesięcy) [Johnston, Abdalla 2002]. Zastosowanie lenalidomidu pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi u pojedynczych chorych, tak jak w przypadku oporności na inne schematy, jednak trwa ona zwykle 4–5 miesięcy [Musto i wsp. 2008, Benson, Smith 2007]. Nieco bardziej obiecujące są wyniki leczenia bortezomibem. Zastosowanie bortezomibu, zwłaszcza w leczeniu skojarzonym (VDT-PACE), pozwala na uzyskanie odpowiedzi u ponad 90% chorych, także z chorobą pierwotnie chemiooporną. Opisywany średni czas przeżycia wynosi 7–12 miesięcy [Albarracin, Fonseca 2011, Musto i wsp. 2007], choć spotykano przypadki przeżycia do 20 miesięcy [Sher i wsp. 2010, Ali i wsp. 2007]. Wydaje się także, że bortezomib pozwala, tak jak w przypadku klasycznego MM, na pokonanie niekorzystnego wpływu zaburzeń cytogenetycznych [Katodritou i wsp. 2009] i tym samym powinien być rozważany jako lek pierwszego rzutu u chorych na białaczkę plazmatycznokomórkową.

LOKALIZACJA POZAKOSTNA

Klasyczny szpiczak plazmocytoowy jest związany z naciekaniami tkanki kostnej, jednak niekiedy obserwuje się nacieczenie pozakostne – zarówno w przypadku rozpoznania pierwotnego, jak i jako objaw choroby progresywnej bądź wznowy. Należy wyróżnić postać

odosobnionego objęcia tkanek miękkich naciekiem szpiczakowym bez uogólnionego procesu nowotworowego w kościach oraz nacieczenie towarzyszące klasycznemu MM.

Szpiczak odosobniony pozakostny

Odosobnione nacieczenie tkanek miękkich przez MM – określane także jako pozakostny guz szpiczakowy (EMP – *extramedullary plasmacytoma*) – jest stosunkowo rzadką manifestacją kliniczną. Stanowi 3% wszystkich przypadków gammapatii monoklonalnych. Osobną postacią kliniczną jest odosobnione (pojedyncze) zajęcie przez nowotwór tkanki kostnej, określane jako pojedynczy kostny guz szpiczakowy (*solitary bone plasmacytoma*). Szacuje się, że proporcje częstości rozpoznawania uogólnionego, klasycznego MM do odosobnionego zajęcia kości oraz EMP kształtują się jak 40:2:1. W populacji ogólnej EMP rozpoznaje się w 0,04 przypadków na 100 tysięcy osób [Liebross i wsp. 1999, Shih i wsp. 1995, Mayr i wsp. 1990, Knowling i wsp. 1983, Sasaki i wsp. 2011]. Najbardziej predysponowane lokalizacje pierwotnie pozakostne to nosogardziel i górny odcinek układu oddechowego [Uppal, Harrison 2001]. Aż 90% wszystkich przypadków EMP lokalizuje się w obrębie głowy i szyi, a dotyczy najczęściej zatok obocznych nosa, gardła, krtani oraz ślinianek. Znacznie rzadziej obserwuje się nacieczenie przewodu pokarmowego [Chim i wsp. 2002, Chetty i wsp. 2003], jąder [Fernandez i wsp. 2001, Giuliani i wsp. 2003], skóry [Rosenblum i wsp. 2003, Green i wsp. 1992], wątroby [Petrucci i wsp. 2003], ośrodkowego układu nerwowego [Adkins i wsp. 1996], sutka [De Chiara i wsp. 2001] i jajników [Emery i wsp. 1999]. Chorzy z EMP są zwykle w wieku 50–70 lat i zgłaszają dolegliwości związane z podśluzówkowymi naciekaniami i towarzyszącym obrzękiem. Rokowanie u chorych z odosobnionym nacieczeniem pozaszpiczkowym jest zwykle znacznie lepsze niż u chorych z innymi postaciami choroby, a podstawową metodą leczenia jest radioterapia [Dimopoulos i wsp. 1999]. Alternatywą dla radioterapii jest leczenie chirurgiczne, aczkolwiek zwykle skomplikowana lokalizacja nowotworu i związany z tym trudny do uzyskania efekt kosmetyczny sprawiają, że preferuje się napromienianie [Alexiou i wsp. 1999]. Radioterapię w przypadku guzów mniejszych niż 5 cm stosuje się w dawce 40–50 Gy (20 frakcji), zaś w przypadku guzów większych – 50 Gy (25 frakcji). Stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej nie ma wpływu na zmniejszenie ryzyka wznowy oraz czasu przeżycia, dlatego nie jest ona zalecana w leczeniu pierwszego rzutu [Miller i wsp. 1998]. Radioterapia w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym lub sama radioterapia pozwala uzyskać 5-letnią kontrolę choroby u 95% chorych, a 10-letnią – u 87%; 10-letni okres wolny od progresji obserwuje się po takim leczeniu u 54% chorych. Lokalną wznowę obserwuje się u 7,5% chorych, wznowy odległe – u 18% [Sasaki i wsp. 2011]. Ryzyko uogólnienia choroby jest niewielkie, w przeciwieństwie do pojedynczego kostnego guza szpiczakowego, kiedy to u 60% chorych dochodzi do progresji w chorobę uogólnioną. Progresję do postaci uogólnionej obserwuje się u 8–44% chorych, a średni czas uogólnienia choroby to 17 miesięcy [Sasaki i wsp. 2011, Chao i wsp. 2005, Michalaki i wsp. 2003, Creach i wsp. 2009].

Należy zaznaczyć, że istnieje również bardzo agresywna postać chłoniaka plazmoblastycznego, stanowiącego odmianę chłoniaka rozsianego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*). Choroba ta, opisana po raz pierwszy w 1997 roku, dotyczy prawie wyłącznie chorych zakażonych HIV i najczęściej lokalizuje się w jamie ustnej [Delecluse i wsp. 1997]. Opisywano także zajęcie kości, skóry i przewodu pokarmowego [Dong i wsp. 2005]. Niezmiernie rzadko chłoniaka plazmoblastycznego rozpoznawano u osób

immunokompetentnych jako progresję EMP [Qing i wsp. 2011]. Chorobę tę od EMP różni duża aktywność Ki67 (zwykle 100%), brak ekspresji CD56 oraz często towarzysząca limfadenopatia. Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a rokowanie – poważne. Większość chorych umiera w ciągu pierwszego roku od rozpoznania [Dong i wsp. 2005, Carbone, Gloghini, Gaidano 2004]. Wydaje się, że wielolekowa terapia antyretrowirusowa zwiększa skuteczność leczenia przeciwcłoniakowego [Guan i wsp. 2010].

Nacieczenie tkanek miękkich w przebiegu szpiczaka uogólnionego

Naciek pozakostny jest definiowany jako obecność szpiczakowych nacieków tkanek miękkich wynikających bądź ze szpiczakowego rozrostu z kości (stanowiącego 68–85% przypadków), bądź z rozrostu niezależnego od kości, co obserwuje się w 15–32% przypadków szpiczakowych nacieków tkanek miękkich [De Larrea i wsp. 2010, Wu i wsp. 2009, Varettoni i wsp. 2010].

Stosunkowo często obserwuje się zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które stwierdza się u 1% chorych na MM [Fassas i wsp. 2002]. Warunkiem rozpoznania jest wykrycie obecności klonalnych plazmocytoów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Potwierdzenie klonalności jest istotne, gdyż obecność plazmocytoów w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się w licznych chorobach, m.in. zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych oraz nieinfekcyjnych chorobach zapalnych, takich jak tocznia rumieniowata i stwardnienie rozsiane. Obecność białka monoklonalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym nie może stanowić podstawy rozpoznania, gdyż może ono pochodzić z osocza [Sasser i wsp. Li 1990]. Patomechanizm naciekania OUN jest nieznan, ale istnieje hipoteza, że wynika z migracji plazmocytoów z kości czaszki lub zasiedlania przez plazmocyty krążące we krwi obwodowej u chorych na białaczkę plazmatycznokomórkową. Możliwa jest także proliferacja plazmocytoów w OUN u chorych na klasyczny MM w wyniku braku penetracji tamże większości leków przeciwszpiczakowych [Fassas i wsp. 2002, Petersen, Wagner, Gimsing 1999, de la Fuente i wsp. 1994, Cavanna i wsp. 1996, Patriarca i wsp. 2005, Patriarca i wsp. 2001]. Nacieczeniu struktur OUN towarzyszą zwykle zmiany o charakterze nowotworowym w innych narządach pozakostnych, morfologia plazmoblastyczna oraz duża aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w osoczu. Nacieki struktur OUN obserwuje się najczęściej u chorych z fenotypem IgA i IgD [Fassas i wsp. 2002, Petersen, Wagner, Gimsing 1999]. U 18% chorych z naciekiem OUN stwierdza się krążące plazmocyty we krwi obwodowej, choć kryteria rozpoznania postaci białaczkowej są spełnione jedynie u 5% z nich [Kosmo, Gale 1987]. Aż u 89% chorych stwierdza się delecję chromosomu 17p, podczas gdy zaburzenie to występuje jedynie u 10–15% chorych bez zmian w obrębie OUN. Sugeruje to związek mutacji onkogenu *p53* z tendencją do naciekania OUN u chorych na MM [Chang i wsp. 2004]. Istnieją także doniesienia, według których brak adhezyny powierzchniowej CD56 na powierzchni plazmocytoów wiąże się z częstszym naciekaniem OUN, chociaż brak tej adhezyny obserwuje się także w innych przypadkach nacieków pozaszpiczkowych [Chang i wsp. 2005, Sahara i wsp. 2002].

Nie ma zaleceń terapeutycznych dla tych chorych z racji niewielkiej liczby opisanych przypadków i braku danych z prospektywnych badań klinicznych. W leczeniu MM przebiegającego z zajęciem OUN stosuje się liczne schematy terapeutyczne, obejmujące leczenie cyklofosfamidem, melfalanem, talidomidem, bortezomibem, winkrystyną, do-

ksorubicyną oraz glikokortykosteroidami, dokanałowe podawanie arabinozydu cytozyny, radioterapię, a także chemioterapię mieloablacyjną wspomaganą auto- lub alogeniczną transplantacją komórek hematopoetycznych. Przenikanie melfalanu i lenalidomidu przez barierę krew-mózg jest niewielkie i tym samym skuteczność leczenia z użyciem tych leków jest mała [Cornford i wsp. 1992, Greig i wsp. 1987]. Przenikanie bortezomibu przez barierę krew-mózg jest również niewielkie i tym samym skuteczność tego leku w leczeniu nacieków OUN w przebiegu MM jest ograniczona [Mele i wsp. 2007], chociaż opisywano przypadki krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie w skojarzeniu z deksametazonem [Patriarca i wsp. 2005, Schwartz, Davidson 2004]. Lepsze efekty uzyskiwano, stosując talidomid, który przekracza barierę krew-mózg, chociaż efekt terapeutyczny także zwykle bywa krótkotrwały [Hattori, Iguchi 2004, Vicari i wsp. 2003, Yutaka i wsp. 2006]. Na podstawie metaanalizy badań obejmujących 109 chorych wykazano, że największą korzyść uzyskali ci, u których leczenie obejmowało radioterapię. Rokowanie w przypadku chorych z naciekiem OUN w przebiegu MM mimo stosowania wielolekowych intensywnych schematów terapeutycznych pozostaje niezmiennie złe, a średni czas przeżycia wynosi 2 miesiące [Nieuwenhuizen, Biesma 2008].

Nowotworowo zmienione węzły chłonne, chociaż wykrywane umiarkowanie często, zwykle mają związek bardziej z zaawansowaną, uogólnioną chorobą niż z dominującą lokalizacją pierwotną [Menke i wsp. 2001].

Na szczególną uwagę zasługuje nacieki w obrębie błon surowiczych, co klinicznie manifestuje się płynem wysiękowym w jamach ciała. Najczęściej stwierdza się nacieczenie opłucnej (zwykle lewostronne), chociaż objaw ten obserwuje się u mniej niż 1% chorych na MM [Kintzer i wsp. 1978, Fekih i wsp. 2010]. Aż 80% przypadków nacieków jamy opłucnej jest związane ze szpiczakiem IgA, prawdopodobnie wynikające z ogólnej tendencji do nacieków pozakostnych u tych chorych [Rodriguez i wsp. 1994], chociaż relatywnie często obserwuje się ten objaw także u chorych na MM IgD. W tych przypadkach stwierdza się zwiększoną aktywność deaminazy adenozyminy w płynie opłucnowym [Yokoyama i wsp. 2008]. Patomechanizm wysięku w jamie opłucnej jest zwykle złożony i wynika z nacieku nowotworowego z otaczającej tkanki kostnej, implantacji komórek szpiczakowych w opłucnej lub utrudnionego klirensu chłonki, wtórnego do nacieków w obrębie układu chłonnego [Fekih i wsp. 2010]. Obecność płynu w jamie opłucnej jest zwykle oznaką agresywnego przebiegu choroby i poważnego rokowania z okresem przeżycia zwykle do 4 miesięcy, mimo intensywnego leczenia [Kim i wsp. 2008, Dhingra i wsp. 2007, Ghosh i wsp. 2006].

Nieco rzadziej dochodzi do nacieku osierdzia (0,4–1% chorych). Podobnie jak w przypadku innych lokalizacji pozakostnych, najczęściej obserwuje się fenotyp IgA. Obecność płynu wynika najczęściej z nacieczenia mięśnia sercowego, co objawia się obecnością atypowych plazmocytoów w płynie osierdziowym. Płyn w worku osierdziowym w 19% przypadków współistnieje z wysiękiem w opłucnej. Rozpoznanie płynu w worku osierdziowym jest najczęściej związane z progresją choroby, chociaż u 35% chorych stanowi element rozpoznania pierwotnego. U 60% chorych pojawienie się płynu w worku osierdziowym manifestowało się objawami ostrej tamponady. U 65% chorych nawracały one mimo leczenia przeciwszpiczakowego, a także leczenia objawowego włącznie z perikardiocentezą [Abelman i wsp. 2005].

Podobnie obecność płynu w jamie otrzewnej należy do rzadkości w przebiegu MM, choć bywa opisywana [Alegre i wsp. 1999, Khoddami i wsp. 1992, Singh, Kumar 2005]. Najczęściej wynika z nacieczenia wątroby bądź też samej otrzewnej i podobnie jak w przypadku zajęcia osierdzia lub opłucnej towarzyszy najczęściej MM IgA, choć opisywano

także przypadki nacieku otrzewnej w przebiegu innych postaci MM [Koeffler, Cline 1977]. Obecność płynu w jamie otrzewnej wiąże się z bardzo poważnym rokowaniem, a średni okres przeżycia nie przekracza zwykle 2 miesięcy.

Co ciekawe, w ostatnich latach stwierdza się większą liczbę przypadków MM o lokalizacji pozaszpikowej. Wydaje się, że jest to bardziej wynik lepszych technik obrazowania i dłuższego życia chorych niż wpływu nowych leków przeciwszpikowych, takich jak talidomid i bortezomib, czy powszechnego stosowania chemioterapii mieloablacyjnej [Varettoni i wsp. 2010]. Osobnym problemem klinicznym jest pozaszpikowa wznova MM u chorych po chemioterapii mieloablacyjnej wspomaganą przeszczepieniem auto- lub alogenicznym. Aż 14% wszystkich manifestacji pozakostnych stanowią przypadki progresji choroby po przeszczepieniu szpiku. Wydaje się, że wynika to z selekcji plazmacytów zdolnych do zasiedlania nietypowych lokalizacji lub braku ich eliminacji w pozakostnego umiejscowienia podczas chemioterapii mieloablacyjnej [Zeiser i wsp. 2004, Byrne i wsp. 2003, Terpos i wsp. 2005]. Często obserwuje się pozaszpikowe nacieczenie, które jest jedyną oznaką progresji lub wznowy choroby. Czynniki ryzyka pozaszpikowej wznowy jest młody wiek, płeć męska, choroba łańcuchów lekkich, zaawansowana choroba oraz MM niewydzielający [Fernandez i wsp. 2001, Wu i wsp. 2009, Varettoni i wsp. 2010]. Nacieczenie pozaszpikowe towarzyszące MM zarówno w kontekście pierwotnego rozpoznania, jak i wznowy choroby jest niezależnym złym czynnikiem rokowniczym. Wydaje się, że niekorzystne rokowanie wynikające z zajęcia tkanek miękkich wykrytego w momencie rozpoznania może być przełamane, jeśli w ramach leczenia pierwszego rzutu zastosuje się chemioterapię mieloablacyjną, aczkolwiek nie ma jednoznacznych badań prospektywnych analizujących ten problem [Wu i wsp. 2009]. Nowe leki, a zwłaszcza inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib, są obiecujące [Dytfeld i wsp. 2008] i pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, jednak ciągle rokowanie u tych chorych jest poważne.

POEMS

Jedną z nietypowych manifestacji MM jest zespół określany akronimem POEMS. Jest on definiowany jako obecność motorycznej polineuropatii obwodowej (P), gammapatii monoklonalnej – zwykle lambda (M), i innych objawów paranowotworowych, takich jak organomegalia (O), endokrynopatia (E) i zmiany skórne (S), stanowiące główne elementy zespołu. Objawom tym mogą także towarzyszyć: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wysięki w jamach ciała, nadciśnienie płucne oraz nadpłytkowość występująca u 50% chorych, często z towarzyszącą nadkrwistością (około 20% chorych). U większości chorych stwierdza się ogniska osteosklerotyczne lub współistniejącą chorobę Castlemana. Do rozpoznania konieczna jest obecność polineuropatii, gammapatii monoklonalnej z obecnymi zmianami osteosklerotycznymi lub chorobą Castlemana, a także jeden z pozostałych objawów zespołu POEMS. U większości chorych na MM ze zmianami osteosklerotycznymi występuje zazwyczaj niewielkie nacieczenie szpiku (zwykle poniżej 5%), rzadko natomiast chorobie towarzyszy niewydolność nerek i hiperkalcemia. Neuropatia towarzyszy 1–8% chorych na klasycznego MM, ale aż 30–50% chorych na MM ze współistniejącymi zmianami osteosklerotycznymi [Dispenziera i wsp. 2003]. Neuropatia, stanowiąca główny element zespołu POEMS, jest początkowo

sensoryczna, a następnie motoryczna i najczęściej dotyczy symetrycznych, odsiebnych części kończyn dolnych. Powiększenie wątroby i śledziony obserwuje się u 50% chorych. Chorobę Castlemana rozpoznaje się tymczasem u 11–30% badanych [Soubrier i wsp. 1994, Belec i wsp. 1999]. Zmiany skórne występują u 50–90% chorych i mają charakter przebarwień, ścienienia skóry, białych paznokci lub palców pałczkowatych [Nakanishi i wsp. 1984]. Endokrynopatia dotyczy zwykle cukrzycy, zaburzenia funkcji gonad, niewydolności kory nadnerczy lub niewydolności przytarczyc [Sasano i wsp. 1998, Shichiri i wsp. 1998, Gherardi i wsp. 1988]. Patogeneza choroby jest nieznana, choć z racji obecności u 78% chorych przeciwciał przeciw HHV8 sugeruje się jego udział w rozwoju choroby [Belec i wsp. 1999]. Leczenie chorych z zespołem POEMS z ogniskowymi zmianami osteosklerotycznymi obejmuje radioterapię, natomiast choroba uogólniona wymaga leczenia systemowego z użyciem związków alkilujących lub glikokortykosteroidów. U niektórych chorych przeprowadza się chemioterapię mieloablacyjną z dobrym efektem, chociaż śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosi 6,2–7,4% i jest większa niż u chorych na klasycznego MM [Dispenziera i wsp. 2003, Soubrier i wsp. 2002, Peggs i wsp. 2002]. Powikłania dotyczą najczęściej niewydolności oddechowej i konieczności zastosowania sztucznej wentylacji. Niektórzy postulują wykorzystanie w terapii leków immunomodulujących. Chociaż podawanie talidomidu ma uzasadnienie ze względu na zwiększone stężenie czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyń u chorych dotkniętych zespołem POEMS, to jednak jego toksyczność w kontekście neuropatii nakazuje rozważyć w jego stosowaniu. Lenalidomid, który pozbawiony jest działania indukującego neuropatię, powinien być rozważany jako lek pierwszego rzutu [Dispenziera i wsp. 2007]. Istnieją także doniesienia o skutecznym leczeniu 153-Samarium-EDTMP lub Strontem-89, chociaż liczba chorych leczonych tą metodą jest niewielka [Hogan i wsp. 2001, Sternberg i wsp. 2002]. Wraz z ustępowaniem gammapatii monoklonalnej zanikają stopniowo objawy neurologiczne. Proces ten trwa zwykle około 6 miesięcy [Dispenziera i wsp. 2004]. Rokowanie u chorych z zespołem POEMS jest lepsze niż u chorych na klasycznego MM. Średni czas przeżycia chorych leczonych metodą przeszczepu autologicznego wynosi 13,8 roku [Dispenziera i wsp. 2003], chociaż pierwotne opisy choroby wykazywały znacznie krótszy okres przeżycia (12–33 miesiące) [Nakanishi i wsp. 1984].

RZADKIE ZESPOŁY PARANEOPLASTYCZNE TOWARZYSZĄCE SZPICZAKOWI

Do zespołów paraneoplastycznych, które mogą towarzyszyć MM, należy zespół Sweeta. Jest to zespół objawów obejmujących granulocytozę, gorączkę, bolesne zmiany rumieniowate na skórze wynikające ze skórnych nacieków granulocytarnych ustępujących po leczeniu glikokortykosteroidami [Paydas i wsp. 1993]. Zmiany te stwierdza się także w jamie ustnej, stawach oraz narządach wewnętrznych. Zespół Sweeta występuje nie- zwykle rzadko (0,25% chorych na MM) i wynika najprawdopodobniej ze zwiększonej wrażliwości na czynnik wzrostu, co tłumaczy się zwiększoną produkcją interleukiny 6 (IL-6) [Bayer-Garner i wsp. 2003].

Z MM może także współistnieć pęcherzowe oddzielanie naskórka (*epidermolysis bullosa*), związane z wytwarzaniem przeciwciał IgG przeciw niekolagenowej domenie

kolagenu VII, co prowadzi do powstawania podnaskórkowych pęcherzy i – wtórnie – owrzodzeń [Radfar 2006]. Rzadkim powikłaniem o podobnym obrazie klinicznym, obserwowanym u chorych na MM, jest pęcherzyca, związana najczęściej z MM IgA. Ta jednostka chorobowa rozwija się niezwykle rzadko i bywa związana również z gammopatią o nieokreślonym znaczeniu. Sugeruje się, że leczenie powinno zawierać bortezomib [Adam i wsp. 2010]. Istnieje wiele objawów skórnych związanych z gammopatią monoklonalną: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry, piodermia zgorzelinowa lub zespół Schnitzlera, ale należą do rzadkości i ich omówienie przekraczałoby ramy niniejszego rozdziału [Harati i wsp. 2005].

SZPICZAK RODZINNY

Przyczyna MM pozostaje nieznana [Lynch i wsp. 2008, Alexander i wsp. 2007, Morgan i wsp. 2002]. Wydaje się, że podłoże dziedziczne jest mało istotne, chociaż obserwuje się rodzinne występowanie tego nowotworu. Opisano je także w skojarzeniu z gammopatią o nieokreślonym znaczeniu [Lynch i wsp. 2008]. Duże badania populacyjne wskazują także na współwystępowanie rodzinne MM oraz raka gruczołu krokowego i czerniaka złośliwego, a także nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, chociaż wyniki niektórych badań nie potwierdzają tego związku [Eriksson, Hallberg 1992, Camp i wsp. 2008]. Ryzyko rodzinnego wystąpienia MM jest niewielkie. Szacuje się, że prawdopodobieństwo rozwoju MM w pierwszym stopniu pokrewieństwa wynosi 3,2 na 1000 zachorowań, przy czym zwykle chorują kobiety. Uważa się, że za zachorowania odpowiada mechanizm dziedziczenia autosomalnego, ze słabą penetracją genów. Nieco większe, choć także niewielkie, jest ryzyko rodzinnego występowania gammopatii o nieokreślonym znaczeniu. Jeśli odnotowano co najmniej dwa przypadki MM u chorych w pierwszym lub drugim stopniu pokrewieństwa, zaleca się corocznie przeprowadzać badanie immunoelektroforezy białek moczu i surowicy osób po 40. roku życia. W razie występowania MM przed 40. rokiem życia badanie zaleca się u krewnego 5 lat przed osiągnięciem tego wieku [Gerkes i wsp. 2007].

Opisane postaci MM spotykane są niezmiernie rzadko. Ze względu na nietypowy obraz kliniczny stanowią istotny problem diagnostyczny. Przebieg choroby zwykle bywa agresywny, a rokowanie – poważne, stąd prawidłowe i szybkie rozpoznanie ma zasadnicze znaczenie. Dodatkowym problemem jest brak badań prospektywnych obejmujących duże grupy chorych, co sprawia, że te nietypowe postacie kliniczne stanowią wyzwanie nie tylko diagnostyczne, ale także terapeutyczne.

Piśmiennictwo

Abelman W., Virchis A., Yong K. *Extramedullary myeloma representing as a pericardial effusion with tamponade: two case reports and a further review of 19 cases in the literature*. Leuk Lymphoma 2005; 46: 137–142.

Adam Z. i wsp. *IgA pemphigus associated with monoclonal gammopathy completely resolved after achievement of complete remission of multiple myeloma with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone regimen*. Wien Klin Wochenschr 2010; 122: 311–314.

Adkins J.W. i wsp. *Plasmacytoma of the eye and orbit*. Int Ophthalmol 1996; 20: 339–343.

Ah-Weng A. i wsp. *Multiple cutaneous plasmacytomas following an autologous peripheral stem cell transplant*. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 293–295.

Albarracin F., Fonseca R. *Plasma cell leukemia*. Blood Rev 2011 Feb 2.

Alegre A., Martinez-Chamorro C., Fernandez-Ranada J.M. *Massive myelomatous ascites responsive to VAD chemotherapy and autologous stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 343–344.

Alexander D.D. i wsp. *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. Int J Cancer 2007; 120 (suppl. 12): 40–61.

Alexiou C. i wsp. *Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts*. Cancer 1999; 85: 2305–2314.

Ali R. i wsp. *Efficacy of bortezomib in combination chemotherapy on secondary plasma cell leukemia*. Leuk Lymphoma 2007; 48: 1426–1428.

Avet-Loiseau H. i wsp. *Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants*. Blood 2003; 101: 1570–1571.

Bai L.Y. i wsp. *Acalculous cholecystitis mimicking plasma cell leukemia*. Ann Hematol 2006; 85: 487–488.

Bayer-Garner I.B., Cottler-Fox M., Smoller B.R. *Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases*. J Cutan Pathol 2003; 30: 261–264.

Baz R. i wsp. *Combination of rituximab and oral melphalan and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2007; 48: 2338–2344.

Belec L. i wsp. *Antibodies to human herpesvirus 8 in POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) syndrome with multicentric Castlemans disease*. Clin Infect Dis 1999; 28: 678–679.

Belec L. i wsp. *Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castlemans disease*. Blood 1999; 93: 3643–3653.

Benson D.M. Jr., Smith M.K. *Effectiveness of lenalidomide (Revlimid) for the treatment of plasma cell leukemia*. Leuk Lymphoma 2007; 48: 1423–1425.

Bladé J., Kyle R.A. *Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 1259–1272.

Bladé J., Lust J.A., Kyle R.A. *Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases*. J Clin Oncol 1994; 12: 2398–1404.

Byrne J.L. i wsp. *Allogeneic transplantation for multiple myeloma: late relapse may occur as localised lytic lesion/plasmacytoma despite ongoing molecular remission*. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 157–161.

Camp N.J., Werner T.L., Cannon-Albright L.A. *Familial myeloma*. N Engl J Med 2008; 359: 1734–1735; author reply 1735.

Carbone A., Gloghini A., Gaidano G. *Is plasmablastic lymphoma of the oral cavity an HHV-8-associated disease?* Am J Surg Pathol 2004; 28: 1538–1540.

Cavanna L. i wsp. *Meningeal involvement in multiple myeloma: report of a case with cytologic and immunocytochemical diagnosis*. Acta Cytol 1996; 40: 571–575.

Chang H. i wsp. *Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia*. Leuk Res 2009; 33: 259–262.

Chang H. i wsp. *Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions*. Br J Haematol 2004; 127: 280–284.

Chang H. i wsp. *The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system*. Br J Haematol 2005; 129: 539–541.

Chao M.W. i wsp. *Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma*. Intern Med J 2005; 35: 211–215.

Chetty R., Bramdev A., Reddy A.D. *Primary extramedullary plasmacytoma of the esophagus*. Ann Diagn Pathol 2003; 7: 174–179.

Chim C.S. i wsp. *Extramedullary sites of involvement in hematologic malignancies: case 3. Hemorrhagic gastric plasmacytoma as the primary presentation in multiple myeloma*. J Clin Oncol 2002; 20: 344–347.

Chiu W. i wsp. *IgE-type multiple myeloma with the late development of IgA2 kappa and plasma cell leukaemia*. Pathology 2010; 42: 82–84.

Chong Y.P. i wsp. *Poor outcomes for IgD multiple myeloma patients following high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single center experience*. J Korean Med Sci 2008; 23: 819–824.

Colovic M. i wsp. *Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience*. Med Oncol 2008; 25: 154–160.

Cornford E.M. i wsp. *Melphalan penetration of the blood-brain barrier via the neutral amino acid transporter in tumor-bearing brain*. Cancer Res 1992; 52: 138–143.

Creach, K.M. i wsp. *Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 789–794.

De Chiara A. i wsp. *Primary plasmacytoma of the breast*. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 1078–1080.

de la Fuente J. i wsp. *Plasma cell myeloma presented as myelomatous meningitis*. Eur J Haematol 1994; 53: 244–245.

De Larrea C.F. i wsp. *Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures*. Eur J Haematol 2010; 85: 448–451.

Delecluse H.J. i wsp. *Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection*. Blood 1997; 89: 1413–1420.

Dhingra K.K. i wsp. *Unsuspected multiples myeloma presenting as bilateral pleural effusion – a cytological diagnosis*. Cytojournal 2007; 4: 17.

Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Mouloupoulos L.A. *Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 1249–1257.

Dispenzieri A. i wsp. *International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders*. Leukemia 2009; 23: 215–224.

Dispenzieri A. i wsp. *Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature*. Blood 2004; 104: 3400–3407.

Dispenzieri A. i wsp. *POEMS syndrome: definitions and long-term outcome*. Blood 2003; 101: 2496–2506.

Dispenzieri A., Klein C.J., Mauermann M.L., *Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome*. Blood 2007; 110: 1075–1076.

Dong H.Y. i wsp. *Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm*. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1633–1641.

Donovan K.A. i wsp. *IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma*. Leukemia 2002; 16: 382–385.

Durie B.G. i wsp. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia 2006; 20: 1467–1473.

Dytfeld D. i wsp. *Bortezomib in combination with thalidomide and dexamethasone – a successful treatment regimen in refractory extramedullary multiple myeloma*. Ann Hematol, 2008; 87: 253–254.

Emery J.D. i wsp. *Plasmacytoma of the ovary: a case report and literature review*. Gynecol Oncol 1999; 73: 151–154.

Eriksson M., Hallberg B. *Familial occurrence of hematologic malignancies and other diseases in multiple myeloma: a case-control study*. Cancer Causes Control 1992; 3: 63–67.

Fassas A.B. i wsp. *Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations*. Br J Haematol, 2002; 117: 103–108.

Fekih L. i wsp. *Multiple myeloma presenting with multiple thoracic manifestations*. Indian J Chest Dis Allied Sci 2010; 52: 47–49.

Fernandez L.A. i wsp. *An unusual presentation of extramedullary plasmacytoma occurring sequentially in the testis, subcutaneous tissue, and heart*. Am J Hematol 2001; 67: 194–196.

Fonseca R. i wsp. *Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report*. Cancer Res 2004; 64: 1546–1558.

Garcia-Sanz R. i wsp. *Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics*. Blood 1999; 93: 1032–1037.

Gawoski J.M., Ooi W.W. *Dengue fever mimicking plasma cell leukemia*. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1026–1027.

Gerkes E.H. i wsp. *Familial multiple myeloma: report on two families and discussion of screening options*. Hered Cancer Clin Pract 2007; 5: 72–78.

Gherardi R. i wsp. *Pathological findings in three non-Japanese patients with the POEMS syndrome*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1988; 413: 357–365.

Ghosh S., Gopal R., Advani S.H. *Myelomatous pleural effusion*. J Assoc Physicians India 2006; 54: 738–739.

Giuliani N. i wsp. *Hematologic malignancies with extramedullary spread of disease. Case 1. Multiple myeloma with extramedullary involvement of the pleura and testes*. J Clin Oncol 2003; 21: 1887–1888.

Green T. i wsp. *Multiple primary cutaneous plasmacytomas*. Arch Dermatol 1992; 128: 962–965.

Greig N.H. i wsp. *Facilitated transport of melphalan at the rat blood-brain barrier by the large neutral amino acid carrier system*. Cancer Res 1987; 47: 1571–1576.

Guan B. i wsp. *A meta-analysis of highly active anti-retroviral 12 therapy for treatment of plasmablastic lymphoma*. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2010; 3: 7–12.

Hagihara M. i wsp. *An unusual case of IgE-multiple myeloma presenting with systemic amyloidosis 2 years after cervical plasmacytoma resection*. Int J Hematol 2010; 92: 381–385.

Han X. i wsp. *Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973–2003*. Cancer Causes Control, 2008; 19: 841–858.

Harati A. i wsp. *Skin disorders in association with monoclonal gammopathies*. Eur J Med Res 2005; 10: 93–104.

Harousseau J.L., Moreau P. *Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med 2009; 360: 2645–2654.

Hattori Y., Iguchi T. *Thalidomide for the treatment of multiple myeloma*. Congenit Anom (Kyoto) 2004; 44: 125–136.

Hogan W.J. i wsp. *Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 305–309.

Homan, H. i wsp. *IgD multiple myeloma with renal involvement: case report*. Jpn J Med 1990; 29: 212–215.

Invernizzi F. i wsp. *A new case of IgE myeloma*. Acta Haematol 1991; 85: 41–44.

Jancelewicz Z. i wsp. *IgD multiple myeloma. Review of 133 cases*. Arch Intern Med 1975; 135: 87–93.

Jimenez-Zepeda V.H., Dominguez V.J. *Plasma cell leukemia: a rare condition*. Ann Hematol 2006; 85: 263–267.

Johnston R.E., Abdalla S.H. *Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia*. Leuk Lymphoma 2002; 43: 351–354.

Katodritou E. i wsp. *Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome?* Leuk Res 2009; 33: 1137–1140.

Khoddami M., Esphehni F.N., Aslani F.S. *Ascites as a presenting feature of relapsed multiple myeloma. Report of a case diagnosed by aspiration cytology*. Acta Cytol 1992; 36: 325–328.

Kim Y.J. i wsp. *Multiple myeloma with myelomatous pleural effusion: a case report and review of the literature*. Acta Haematol 2008; 120: 108–111.

Kintzer J.S. Jr., Rosenow E.C. 3rd, Kyle R.A. *Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases*. Arch Intern Med 1978; 138: 727–730.

Knowling M.A., Harwood A.R., Bergsagel D.E. *Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone*. J Clin Oncol 1983; 1: 255–262.

Koeffler H.P., Cline M.J. *Multiple myeloma presenting as ascites*. West J Med 1977; 127: 248–250.

Kosmo M.A., Gale R.P. *Plasma cell leukemia*. Semin Hematol 1987; 24: 202–208.

Kuliszkiewicz-Janus M. i wsp. *Immunoglobulin D myeloma – problems with diagnosing and staging (own experience and literature review)*. Leuk Lymphoma 2005; 46: 1029–1037.

Kyle R.A. i wsp. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–33.

Liebross R.H. i wsp. *Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma*. Radiother Oncol 1999; 52: 245–249.

Lynch H.T. i wsp. *Familial myeloma*. N Engl J Med 2008; 359: 152–157.

MacLennan I.C. *In which cells does neoplastic transformation occur in myelomatosis?* Curr Top Microbiol Immunol 1992; 182: 209–214.

Macro M. i wsp. *IgE multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 1999; 32: 597–603.

Maisnar V. i wsp. *High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation changes prognosis of IgD multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 51–54.

Mayr N.A. i wsp. *The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas*. Radiother Oncol 1990; 17: 293–303.

Mele G. i wsp. *Inefficacy of bortezomib therapy for CNS involvement of refractory multiple myeloma*. Leuk Res 2007; 31: 721–723.

Menke D.M. i wsp. *Primary lymph node plasmacytomas (plasmacytic lymphomas)*. Am J Clin Pathol 2001; 115: 119–126.

Michalaki V.J. i wsp. *Definitive radiotherapy for extramedullary plasmacytomas of the head and neck*. Br J Radiol 2003; 76: 738–741.

Miller F.R. i wsp. *Plasmacytomas of the head and neck*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 119: 614–618.

Morgan G.J., Davies F.E., Linet M. *Myeloma aetiology and epidemiology*. Biomed Pharmacother 2002; 56: 223–234.

Morris C. i wsp. *Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas*. Haematologica 2010; 95: 2126–2133.

- Musto P. i wsp. *Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia*. Cancer 2007; 109: 2285–2290.
- Musto P. i wsp. *Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in relapsed primary plasma cell leukemia*. Leuk Res 2008; 32: 1637–1638.
- Nakanishi T. i wsp. *The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan*. Neurology 1984; 34: 712–720.
- Nieuwenhuizen L., Biesma D.H. *Central nervous system myelomatosis: review of the literature*. Eur J Haematol 2008; 80: 1–9.
- Patriarca F. i wsp. *Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation*. Haematologica 2005; 90: 278–279.
- Patriarca F. i wsp. *Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients*. Ann Hematol 2001; 80: 758–762.
- Paydas S. i wsp. *Sweet's syndrome associated with G-CSF*. Br J Haematol 1993; 85: 191–192.
- Peggs K.S. i wsp. *Peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome*. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 401–404.
- Petersen S.L., Wagner A., Gimsing P. *Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. A case report and review of the literature*. Am J Hematol 1999; 62: 228–233.
- Petrucchi M.T. i wsp. *Extramedullary liver plasmacytoma a rare presentation*. Leuk Lymphoma 2003; 44: 1075–1076.
- Petrucchi M.T. i wsp. *Thalidomide does not modify the prognosis of plasma cell leukemia patients: experience of a single center*. Leuk Lymphoma 2007; 48: 180–182.
- Qing X. i wsp. *Plasmablastic lymphoma may occur as a high-grade transformation from plasmacytoma*. Exp Mol Pathol 2011; 90: 85–90.
- Radfar L. i wsp. *Paraneoplastic epidermolysis bullosa acquisita associated with multiple myeloma*. Spec Care Dentist 2006; 26: 159–163.
- Reece D.E. i wsp. *Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective CIBMTR Study*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 458–463.
- Rodriguez J.N. i wsp. *Pleural effusion in multiple myeloma*. Chest, 1994; 105: 622–624.
- Rosenblum M.D. i wsp. *Subcutaneous plasmacytomas with tropism to sites of previous trauma in a multiple myeloma patient treated with an autologous bone marrow transplant*. Am J Hematol 2003; 72: 274–277.
- Sahara N. i wsp. *Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma*. Br J Haematol 2002; 117: 882–885.
- Sasaki R. i wsp. *Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with urative radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Jan 27.
- Sasano T., Sakurai S.I., Hara Y. *Improvement in gonadotropin secretion after corticosteroid therapy in a case of POEMS syndrome*. Endocr J 1998; 45: 413–419.
- Sasser R.L., Yam L.T., Li C.Y. *Myeloma with involvement of the serous cavities. Cytologic and immunochemical diagnosis and literature review*. Acta Cytol 1990; 34: 479–485.
- Schop R.F. i wsp. *6q deletion discriminates Waldenström macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Cancer Genet Cytogenet 2006; 169: 150–153.
- Schuster S.R. i wsp. *IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia*. Am J Hematol 2010; 85: 853–855.
- Schwartz R., Davidson T. *Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib*. Oncology (Williston Park) 2004; 18 (14 suppl. 11): 14–21.
- Sharma M. i wsp. *The outcome of IgD myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation is similar to other Ig subtypes*. Am J Hematol 2010; 85: 502–504.
- Sher T. i wsp. *Plasma cell leukaemia and other aggressive plasma cell malignancies*. Br J Haematol 2010; 150: 418–427.
- Shichiri M. i wsp. *Abnormal FSH hypersecretion as an endocrinological manifestation of POEMS syndrome*. Endocr J 1998; 45: 131–134.
- Shih L.Y. i wsp. *Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone*. Br J Cancer 1995; 71: 128–133.
- Shimamoto Y., Anami Y., Yamaguchi M. *A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients*. Eur J Haematol 1991; 47: 262–267.
- Singh D., Kumar L. *Myelomatous ascites in multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2005; 46: 631–632.

- Soubrier M. i wsp. *Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome*. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 61–62.
- Soubrier M.J., Dubost J.J., Sauvezie B.J. *POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome*. Am J Med 1994; 97: 543–553.
- Sternberg A.J. i wsp. *Strontium-89: a novel treatment for a case of osteosclerotic myeloma associated with life-threatening neuropathy*. Br J Haematol 2002; 118: 821–824.
- Terpos E. i wsp. *Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: improved survival in nonsecretory multiple myeloma but lack of influence of age, status at transplant, previous treatment and conditioning regimen. A single-centre experience in 127 patients*. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 163–170.
- Terpos E. i wsp. *Plasmacytoma relapses in the absence of systemic progression post-high-dose therapy for multiple myeloma*. Eur J Haematol 2005; 75: 376–383.
- Tiedemann R.E. i wsp. *Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia*. Leukemia 2008; 22: 1044–1052.
- Trullemans F. i wsp. *Late and localized extramedullary relapse of a light chain kappa myeloma after syngeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 115–117.
- Uppal H.S., Harrison P. *Extramedullary plasmacytoma of the larynx presenting with upper airway obstruction in a patient with long-standing IgD myeloma*. J Laryngol Otol 2001; 115: 745–746.
- Varettoni M. i wsp. *Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients*. Ann Oncol 2010; 21: 325–330.
- Vicari P. i wsp. *Can thalidomide be effective to treat plasma cell leptomeningeal infiltration?* Eur J Haematol 2003; 70: 198–199.
- Wu P. i wsp. *The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma*. Leuk Lymphoma 2009; 50: 230–235.
- Yeh K.H. i wsp. *Long-term disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in a primary plasma cell leukaemia: detection of minimal residual disease in the transplant marrow by third-complementarity-determining region-specific probes*. Br J Haematol 1995; 89: 914–916.
- Yokoyama T. i wsp. *Multiple myeloma presenting initially with pleural effusion and a unique paraspinal tumor in the thorax*. Intern Med 2008; 47: 1917–1920.
- Yutaka H. i wsp. *Thalidomide for the treatment of leptomeningeal multiple myeloma*. Eur J Haematol 2006; 76: 358–359.
- Zeiser R. i wsp. *Extramedullary vs medullary relapse after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in multiple myeloma (MM) and its correlation to clinical outcome*. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 1057–1065.

**Wysoka skuteczność schematu
REVLIMID® + DEKSAMETAZON**
w 2. linii leczenia szpiczaka mnogiego

„Podsumowując, zastosowanie lenalidomidu z deksametazonem w 2. linii leczenia wpłynęło na zmienne wydłużenie: TTP, PFS i OS, a także poprawę jakości odpowiedzi”.

Stadtmauer E.A., et al. EJM 2009, 82(6), pp. 426 – 432

Revlimid®
(lenalidomid)
*Sustain control.
Move forward with life.*

Stadtmauer E.A., et al. *EJH* 2009, 82:(6), pp. 426 – 432

Move forward with life.



fax: +48 22 550 37 11

zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: Celgene Europe Ltd, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, Berkshire SL4 1NA, Wielka Brytania.

POZWOLENIA NA DOPUSZCZANIE DO OBROTU: Revidim 25 mg - EU/1/07/391/004; Revidim 5 mg - EU/1/07/391/003; Revidim 10 mg - EU/1/07/391/002; Revidim 15 mg - EU/1/07/391/001. Produkt leczniczy wydany z przepisów lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpr. Szczegółowa informacja o leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Aktualizacja: 2 lutego 2011 (GfPL ver. 19)

Acute complications in patients with multiple myeloma

Streszczenie

Przebieg kliniczny szpiczaka mnogiego (MM – *multiple myeloma*), a także stosowane leczenie przyczynowe i wspomagające wiążą się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań, w tym ostrych stanów bezpośrednio zagrażających życiu chorego. Do częściej występujących należy zaliczyć przede wszystkim powikłania infekcyjne, ostrą niewydolność nerek i powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwłaszcza zatorowość płucną. Natomiast rzadziej obserwuje się znaczną hiperkalcemię, zespół nadlepkkości, ciężkie krwawienia, ucisk rdzenia kręgowego lub inne powikłania. W tym rozdziale omówione zostaną obecne poglądy na patogenezę, obraz kliniczny i zalecane postępowanie u chorych na MM z wybranymi ostrymi stanami zagrożenia życia, w tym powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, ostrą niewydolnością nerek, hiperkalcemią, zespołem nadlepkkości i uciskiem rdzenia kręgowego.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, niewydolność nerek, zatorowość płucna, hiperkalcemia, zespół nadlepkkości, ucisk rdzenia kręgowego

Abstract

Occurrence of acute life-threatening complications in patients with multiple myeloma (MM) may be associated with natural history of this malignancy as well as with adverse events of MM chemotherapy and supportive care. Serious infections, acute renal impairment and thromboembolism, especially pulmonary embolism, belong to the most common acute life-threatening complications in patients with MM, while those that are reported with lower frequency include significant hypercalcaemia, hyperviscosity syndrome, serious bleedings, cord compression and others. In this chapter we review the current knowledge on pathogenesis, clinical picture and treatment of selected acute life-threatening complications of MM including acute renal failure, thromboembolic complications, hypercalcaemia, hyperviscosity syndrome and cord compression.

Key words: multiple myeloma, renal failure, pulmonary embolism, hypercalcaemia, hyperviscosity syndrome, cord compression

WSTĘP

Naturalny przebieg kliniczny szpiczaka mnogiego (MM – *multiple myeloma*), a także stosowane leczenie przyczynowe i wspomagające wiążą się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań, w tym ostrych stanów bezpośrednio zagrażających życiu pacjenta. Do częściej występujących należy zaliczyć przede wszystkim powikłania infekcyjne, ostrą niewydolność nerek i powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwłaszcza zatorowość płucną. Natomiast rzadziej opisuje się znaczną hiperkalcemię, zespół nadlepkkości, ciężkie krwawienia, ucisk rdzenia kręgowego lub inne powikłania. W tym rozdziale omówione zostaną bardziej szczegółowo: patogenеза, obraz kliniczny i zalecane postępowanie z chorymi, u których doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych, ostrej niewydolności nerek, hiperkalcemii i zespołu nadlepkkości. Natomiast problemy diagnostyczne i terapeutyczne związane z powikłaniami infekcyjnymi i krwawieniami są omówione w innych rozdziałach niniejszej publikacji oraz artykułach w I części monografii, zatytułowanej *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia* (red. A. Jurczyszyn, A.B. Skotnicki).

OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Ostra niewydolność nerek (ONN) wymagająca dializoterapii występuje u około 5–10% chorych na MM. Z rejestrów Europejskiego Towarzystwa Dializ i Transplantacji wynika, że w latach 2001–2005 2,5 osoby na milion poddawano dializoterapii z powodu niewydolności nerek (NN) w przebiegu MM. Mediana czasu przeżycia od momentu ustalenia rozpoznania w tej grupie chorych wyniosła 0,91 roku i była istotnie niższa niż w grupie osób dializowanych z innych przyczyn (4,46 r.) [Tsakiris i wsp. 2010].

Najczęstszą przyczyną ONN u chorych na MM jest nefropatia wałeczkowa spowodowana wydalaniem przez nerki nadmiaru łańcuchów lekkich [Bładé i wsp. 1998, Dimopoulos i wsp. 2010]. Należy podkreślić, że uszkodzeniu nerek w przebiegu nefropatii wałeczkowej sprzyjają zaburzenia elektrolitowe, a zwłaszcza hiperkalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, zespół nadlepkkości, a także stosowanie leków o działaniu nefrotoksycznym, między innymi diuretyków pętlowych, jodowych środków cieniujących, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz antybiotyków z grupy aminoglikozydów [Alexanian i wsp. 1990, Barosi i wsp. 2004, Irish i wsp. 1997, Sakhuja i wsp. 2000]. Do rzadszych przyczyn ONN u chorych na MM należą ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, rozległe nacieczenie śródmiąższowe nerek, amyloidoza i choroba deponowania łańcuchów lekkich immunoglobulin [Herrera i wsp. 2004]. Jednoznaczne rozpoznanie przyczyny uszkodzenia nerek pozwala ustalić tylko biopsja narządu [Barosi i wsp. 2004], jednak ze względu na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych u chorych na MM nie wykonuje się jej rutynowo. Z tego powodu bardzo istotne pod kątem diagnostyki jest badanie próbki moczu z 24-godzinnej zbiórki z elektroforezą białek i immunofiksacją.

Udokumentowanie znacznej albuminurii sugeruje rozpoznanie amyloidozy łańcuchów lekkich lub choroby ich deponowania, w których przebiegu na ogół występuje białkomocz nieselektywny [Dimopoulos i wsp. 2010].

W postępowaniu w razie ONN u chorego na MM bardzo istotne jest szybkie wdrożenie właściwego leczenia przyczynowego, ale także odpowiednia terapia objawowa. Lekiem, który od wielu lat zajmuje ważne miejsce w leczeniu pacjentów z ONN w przebiegu MM, jest deksametazon. W ostatnich latach – na podstawie analiz podgrup wyodrębnionych spośród chorych na MM leczonych bortezomibem w ramach dużych badań klinicznych – stwierdzono również dużą skuteczność tego leku u osób z upośledzoną czynnością nerek [Chanan-Khan i wsp. 2007, Dimopoulos i wsp. 2009, Ludwig i wsp. 2007, Morabito i wsp. 2010, Roussou i wsp. 2010, San Miguel i wsp. 2010]. Bortezomib jest metabolizowany w wątrobie przez cytochrom P450 i dlatego nie wymaga redukcji dawek u chorych dotkniętych NN [Pekol i wsp. 2005]. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami International Myeloma Working Group (IMWG; Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego) leczenie pierwszego rzutu chorych na MM i NN powinno się opierać na schematach zawierających deksametazon i bortezomib [Dimopoulos i wsp. 2010]. W proponowanym algorytmie bortezomib jest podawany w standardowej dawce 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. i 11. dniu 21-dniowego cyklu, a deksametazon w dawce 20 mg w każdym dniu podania bortezomibu i w każdym dniu po podaniu bortezomibu [Dimopoulos i wsp. 2010].

Upośledzenie czynności nerek nie dyskwalifikuje chorych od terapii dużymi dawkami melfalanu wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ASCT – *autologous stem cell transplantation*), jednak zabiegu tego nie wykonuje się w okresie ONN. Badros i wsp. zastosowali chemioterapię dużymi dawkami melfalanu oraz ASCT u 81 chorych na MM, obciążonych NN, spośród których 38 wymagało dializoterapii [Badros i wsp. 2001]. Stwierdzono, że NN nie wpływała na mobilizację komórek krwiotwórczych i ich zdolność odtwarzania prawidłowego szpiku, a śmiertelność okołoprzeszczepowa wyniosła, odpowiednio, 3% przy pierwszym i 13% przy tandemowym ASCT. Ze względu na konieczność dostosowania dawki melfalanu do klirensu kreatyniny (CrCl) w kondycjonowaniu stosowano melfalan w dawce 140 mg/m². Po kilkuletnim okresie obserwacji stwierdzono, że 5-letni czas wolny od objawów choroby i czas przeżycia (5 lat) uzyskano, odpowiednio, u 24% i 36% chorych wymagających dializoterapii w okresie ASCT. Co więcej, u 24% dializowanych w okresie przeszczepienia obserwowano poprawę czynności nerek i uniezależnienie się od dializoterapii (mediana czasu do uzyskania poprawy wynosiła 4 miesiące) [Lee i wsp. 2004]. W raporcie z MD Anderson Center u 15 (32%) spośród 46 chorych na MM z towarzyszącą NN (21% dializowanych) po ASCT stwierdzono przynajmniej 25% poprawę CrCl w stosunku do poziomu wyjściowego [Parikh i wsp. 2009]. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wyniosła 3%, a 3-letni czas przeżycia bez progresji choroby i czas całkowitego przeżycia (3 lata) uzyskano, odpowiednio, u 36% i 64% chorych. Należy jednak podkreślić, że ASCT powinno być zarezerwowane dla chorych przed 60. rokiem życia, będących w dobrym stanie ogólnym [Dimopoulos i wsp. 2010]. W grupie starszych chorych, u których nie jest planowane ASCT, jako leczenie pierwszego rzutu przy współistniejącej NN proponuje się skojarzenie bortezomibu, melfalanu i prednizonu (VMP) [Dimopoulos i wsp. 2010]. Opublikowany ostatnio raport dotyczący podgrupy chorych z NN w badaniu VISTA wskazuje na znaczną skuteczność VMP w tej grupie chorych [Dimopoulos i wsp. 2009]. Należy jednak pamiętać o konieczności dostosowania dawki melfalanu do ClCr. Proponowany schemat uwzględnia następujące zmniejszenie standardowej dawki (0,15–0,25

mg/kg/d przez 4–7 dni) doustnie stosowanego melfalanu: 25% dla CrCl 15–60 ml/min, 50% dla CrCl <15 ml/min lub gdy chory jest dializowany [Dimopoulos i wsp. 2010].

Niezwykle istotne jest również szybkie wdrożenie prawidłowego leczenia objawowego, które powinno przede wszystkim obejmować nawodnienie pacjenta, leczenie hiperkalcemii i hiperurykemii. Wskazane jest utrzymanie diurezy 2–3 l na dobę w celu ograniczenia wytrącania się walczków w kanalikach dystalnych nefronów. W profilaktyce hiperurykemii poza odpowiednim nawodnieniem i alkalizacją moczu należy stosować inhibitory oksydazy ksantynowej, np. allopurynol w dawce 200–600 mg na dobę lub rasburiakazę (rekombinowaną oksydazę moczanową) w dawce 0,2 mg/kg masy ciała na dobę w 30-minutowym wlewie dożylnym [Dimopoulos i wsp. 2010]. Bardzo istotne jest unikanie leków i preparatów nefrotoksycznych, takich jak diuretyki pętłowe, antybiotyki z grupy aminoglikozydów, niesteroidowe leki przeciwzapalne, jodowe środki cieniujące, a także właściwe leczenie infekcji nerek i dróg moczowych. Należy pamiętać o nefrotoksycznym działaniu bisfosfonianów i unikać tej grupy leków w terapii hiperkalcemii u chorych obciążonych ONN [Terpos i wsp. 2009].

U niektórych chorych konieczne jest leczenie hemodializami lub dializami otrzewnowymi. Ostatnio wprowadzono nowe rodzaje filtrów do hemodializy, mające zdolność znacznie bardziej efektywnego usuwania łańcuchów lekkich immunoglobulin. Wyniki wstępnych badań z zastosowaniem tych błon u chorych na MM z towarzyszącą ONN są obiecujące [Hutchison i wsp. 2009]. Do innych metod czasami stosowanych w celu zmniejszenia stężenia łańcuchów lekkich w osoczu w pierwszych tygodniach po rozpoznaniu ONN w przebiegu MM należy zaliczyć jego wymianę. Jednak ostatnie zalecenia IMWG nie rekomendują stosowania tej metody terapii chorym na MM ze współistniejącą ONN [Dimopoulos i wsp. 2010]. Wyniki dwóch dotychczas opublikowanych badań z randomizacją dotyczących tej procedury nie wykazały w sposób przekonujący jej skuteczności [Johnson i wsp. 1990, Clark i wsp. 2005].

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE

Wśród chorych na nowotwory dotknięci MM należą do grupy obciążonej największym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Spośród typowych dla szpiczaka czynników prozakrzepowych za najważniejsze uważa się – stymulowane przez cytokiny, zwłaszcza interleukinę 6 i czynnik martwicy nowotworu alfa – interakcje pomiędzy nowotworowymi plazmocytami, komórkami śródbłonna i komórkami podścieliska, a także efekt, jaki wywiera paraproteina na polimeryzację fibryny i oporność na fibrynolizę [Musallam i wsp. 2009, Zangari i wsp. 2003]. Paraproteina może również wykazywać właściwości przeciwciała przeciwko białkom C i S lub mieć właściwości antykoagulantu toczniowego [Yasin i wsp. 1999]. U chorych na MM opisywano także zwiększoną częstość nabytej oporności na aktywowane białko C oraz zwiększone stężenie czynników krzepnięcia VIII i von Willebrandta [Elice i wsp. 2006, Rajkumar i wsp. 2000].

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u chorych na MM uległo znacznemu zwiększeniu w związku z włączeniem do schematów chemioterapii leków immunomodulujących, talidomidu i lenalidomidu [Giesler 2008]. U chorych leczonych talidomidem w połączeniu z dużymi dawkami deksametazonu opisywana częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosi 8–26% [Abdelkefi i wsp. 2005, Cavo i wsp. 2004, Rajkumar i wsp. 2002]. Skojarzenie

talidomidu z deksametazonem i antracyklinami lub lekami alkilującymi dodatkowo zwiększa ryzyko ŻChZZ [Palumbo i wsp. 2006, Zangari i wsp. 2002]. Według Baz i wsp. skojarzenie talidomidu z adriamycyną, winkrystyną i deksametazonem, przy braku profilaktyki przeciwzakrzepowej, powodowało ŻChZZ u ponad 50% chorych na MM [Baz i wsp. 2005]. Również u leczonych lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem i lekami cytostatycznymi ryzyko powikłań zakrzepowych wzrasta [Morgan i wsp. 2007, Weber i wsp. 2007]. Natomiast bortezomib stosowany samodzielnie bądź w połączeniu z deksametazonem lub cytostatykami nie zwiększa częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych [Ciolli i wsp. 2006, Popat i wsp. 2008].

W związku z tymi obserwacjami u chorych leczonych zgodnie ze schematami skojarzonymi zawierającymi talidomid lub lenalidomid wskazane jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Należy podkreślić, że większość powikłań zakrzepowo-zatorowych występuje u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem, przede wszystkim w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, dlatego szczególnie ta grupa powinna podlegać właściwie prowadzonej profilaktyce ŻChZZ. Zgodnie ze stanowiskiem IMWG wszyscy chorzy na MM powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową [Palumbo i wsp. 2008]. Chorzy mający więcej niż jeden prozakrzepowy czynnik ryzyka (w tym leczeni talidomidem lub lenalidomidem w terapii skojarzonej) powinni otrzymywać dawkę dobową heparyny drobnocząsteczkowej równoważną 40 mg enoksaparyny lub warfarynę w dawce zapewniającej wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego w zakresie 2,0–3,0. Szczegółowe dane dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w przebiegu MM omówiono w rozdziale 7 książki *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia*.

Szybkie rozpoznanie i odpowiednie leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych MM jest niezwykle istotne, przy czym szczególnie zwłaszcza duże ryzyko zgonu wiąże się z wystąpieniem nierozpoznanej zatorowości płucnej. U większości chorych zakrzepica dotyczy dystalnych odcinków żył głębokich kończyn dolnych. W przypadku nieleczonej zakrzepicy już po tygodniu u 25% osób nią dotkniętych dochodzi do jej rozszerzenia na proksymalne odcinki żył. Stwierdzono, że u 50% chorych z zakrzepicą żył proksymalnych występuje objawowa lub bezobjawowa zatorowość płucna [Lagerstedt i wsp. 1984, Moser i wsp. 1994]. Bardzo istotne jest uprzedzenie pacjenta o konieczności kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia objawów, takich jak ból, obrzęk czy zaczerwienienie kończyny. Zawsze w przypadku nagłej duszności, omdlenia, bólu w klatce piersiowej, zwiększonej częstotliwości oddechów i częstości rytmu serca, kaszlu, krwioplucia i sinicy należy podejrzewać zatorowość płucną. Diagnostyka i postępowanie po ustaleniu rozpoznania zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych na MM nie odbiegają od standardowego postępowania w tej jednostce chorobowej. Dyskusyjny pozostaje czas wdrożenia profilaktyki wtórnej, ale ze względu na znaczne ryzyko ponownego wystąpienia zakrzepicy zaleca się stosować profilaktykę co najmniej do czasu zakończenia chemioterapii [Barlogie i wsp. 2008].

HIPERKALCEMIA

Bezpośrednią przyczyną hiperkalcemii u chorych na MM jest osteoliza powodowana przez nadmierne wytwarzanie i stymulację osteoklastów. W proces ten zaangażowane są liczne cytokiny wydzielane zarówno przez nowotworowe plazmocyty, jak i komórki

mikrośrodowiska. Do najważniejszych spośród nich należą: ligand receptora aktywującego jądrocytyczny czynnik kappa B (RANKL), białko zapalne makrofagów 1a (MIP-1a), czynnik martwicy nowotworu alfa oraz interleukiny 6 i 11 [Oyajobi 2007, Pearce i wsp. 2004, Sezer i wsp. 2002, Lai i wsp. 2004, Roux i wsp. 2004, Abe i wsp. 2002, Hashimoto i wsp. 2004, Terpos i wsp. 2003]. Szczegółowe omówienie mechanizmów kluczowych dla choroby kostnej w przebiegu MM zamieszczono w rozdziale 19 przywoływanej już publikacji *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia*. Należy podkreślić, że na zwiększone ryzyko hiperkalcemii u chorych na MM dodatkowo wpływa współistniejące uszkodzenie nerek i będąca jego następstwem zwiększona reabsorpcja wapnia w kanalikach nerkowych. Dlatego też – w przeciwieństwie do hiperkalcemii towarzyszącej innym nowotworom – zwiększonemu stężeniu wapnia w przypadku MM z reguły towarzyszy zwiększone stężenie fosforanów. Inną cechą odróżniającą hiperkalcemię w przebiegu MM od hiperkalcemii u chorych na inne nowotwory jest małe stężenie peptydu podobnego do parathormonu, wytwarzanego przykładowo przez większość przerzutów guzów litych w kościach, co skutkuje jego dużym stężeniem w osoczu. Tymczasem typowe dla MM jest także małe stężenie markerów tworzenia kości, takich jak fosfataza alkaliczna, co wiąże się z zahamowaniem osteogenezy w tej chorobie [Oyajobi 2007].

Rozpoznanie hiperkalcemii powinno się ustalać na podstawie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy, ponieważ na stężenie wapnia całkowitego wpływa istotnie stężenie albuminy. Zmniejszenie albuminemii o każde 10 g/l poniżej wartości 40 g/l zmniejsza stężenie wapnia o 0,2 mmol/l. Prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu wynosi 1,0–1,3 mmol/l (4–5,2 mg/dl). Przy prawidłowym pH krwi 40–50% wapnia występuje w postaci zjonizowanej. Ponadto kwasica zwiększa, natomiast zasadowica zmniejsza stężenie wapnia zjonizowanego [Szczeklik 2005]. Zazwyczaj przy stężeniu wapnia zjonizowanego nieprzekraczającym 3 mmol/l hiperkalcemia ma przebieg bezobjawowy, natomiast przy stężeniu ponad 4 mmol/l mogą wystąpić zagrażające życiu objawy przełomu hiperkalcemicznego. Do objawów hiperkalcemii zalicza się:

- objawy związane z uszkodzeniem nerek: wielomocz, nadmierne pragnienie (polidypsja),
- objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, wymioty, zaparcie,
- objawy nerwowo-mięśniowe: łatwe męczenie się, adynamia mięśniowa,
- objawy ze strony układu bodźcoprzewodzącego serca: wydłużenie odcinka PQ i skrócenie odstępu QT w EKG, zaburzenia rytmu serca,
- objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: objawy psychiatryczne, senność, zaburzenia orientacji, śpiączka.

Przełom hiperkalcemiczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i przebiega z zaburzeniami świadomości, wymiotami, zaburzeniami rytmu serca, odwodnieniem. W postępowaniu w przypadku hiperkalcemii bardzo istotne jest szybkie rozpoznanie MM i wdrożenie leczenia przyczynowego. Korzystne działanie wywierają glikokortykosteroidy, np. pulsus deksametazonu. Wskazana jest podaż dużych objętości płynów w celu wymuszenia diurezy 5 l/dobę (podanie 0,9% roztworu NaCl i furosemidu). Lekami skutecznie zmniejszającymi stężenie wapnia w osoczu są bisfosfoniany (np. pamidronian w dawce 90 mg w 2-godzinny wlew dożylny lub zoledronian w dawce 2–4 mg w 5-minutowym wlewie dożylnym) [Stewart 2005, Body 2006, Rosen 2001]. Można również stosować kalcytoninę w dawce 100 IU w podaniu dożylnym 2–4 razy na dobę. Należy unikać tiazydowych leków moczopędnych, które zwiększają stężenie

wapnia w osoczu, oraz glikozydów nasercowych mogących wywołać zaburzenia rytmu serca. U chorych z towarzyszącą NN konieczne może być zastosowanie hemodializ.

ZESPÓŁ NADLEPKOŚCI

Zespół nadlepkkości występuje u około 10% chorych w momencie rozpoznania MM, a jest spowodowany upośledzeniem przepływu krwi wywołanym dużym stężeniem białka monoklonalnego, przy czym – należy podkreślić – objawy kliniczne nie zawsze korelują z wartościami tego ostatniego parametru. Największe ryzyko istnieje w przypadku białka klasy IgM, które jest pentamerem i tworzy konglomeraty sprzyjające zaburzeniom reologicznym krwi. Na ogół objawy zespołu nadlepkkości pojawiają się przy stężeniu białka IgM wynoszącym co najmniej 30 g/l, IgA 40 g/l i IgG 60 g/l [Barosi i wsp. 2004, Crawford i wsp. 1985, Mehta i wsp. 2003].

Do objawów zespołu nadlepkkości należą:

- objawy neurologiczne: bóle i zawroty głowy, senność, zaburzenia wzroku (diplopia) i słuchu, zaburzenia świadomości, śpiączka,
- objawy związane z uszkodzeniem nerek,
- niewydolność serca,
- objawy skazy krwotocznej (krwawienia z błony śluzowej).

Leczeniem z wyboru jest wymiana osocza [Drew 2002, McLeod 2000]. Podczas plazmaferezy należy wymienić około 2/3 objętości osocza i zastąpić je 5% roztworem albuminy. Procedura ta na ogół przynosi bardzo szybką poprawę kliniczną, jednak zazwyczaj wymaga kontynuacji przez 3–5 kolejnych dni. Leczenie przyczynowe powinno być wdrożone jak najszybciej po ustąpieniu objawów zespołu nadlepkkości.

UCISK RDZENIA KRĘGOWEGO

Ucisk rdzenia kręgowego spowodowany obecnością pozaszpikowego ogniska choroby zdarza się u około 5% chorych na MM [Kyle i wsp. 2003]. Obraz kliniczny tego powikłania zależy od stopnia uszkodzenia rdzenia kręgowego i poziomu ucisku. Najczęściej obserwowane objawy to parestezje, osłabienie kończyn, zaburzenia czynności zwieraczy. Przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego wskazane jest zastosowanie deksametazonu, najczęściej w dawce 40 mg przez 4 dni. Konieczne jest jak najszybsze wykonanie badań obrazowych, przede wszystkim obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, a w razie jego niedostępności – tomografii komputerowej, a także pilnej konsultacji neurochirurgicznej. W przypadku ogniska ograniczonego do tkanek miękkich leczeniem pierwszego rzutu jest radioterapia w dawce co najmniej 30 Gy, która optymalnie powinna być rozpoczęta w czasie 24 godzin od wystąpienia objawów [Rades i wsp. 2006]. Zabiegi chirurgiczne mające na celu odbarczenie rdzenia kręgowego stosuje się zasadniczo wyłącznie w przypadku ucisku kostnego lub ryzyka niestabilności kręgosłupa. Leczenie operacyjne powinno być uzupełnione radioterapią. Wskazane jest również możliwie pilne rozpoczęcie systemowej chemioterapii.

Piśmiennictwo

- Abdelkefi A., Torjman L., Ben Romdhane N. i wsp. *First-line thalidomide-dexamethasone therapy in preparation for autologous stem cell transplantation in young patients (b61 years) with symptomatic multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 193–108.
- Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. *Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications*. Arch Intern Med 1990; 150: 1693–1695.
- Badros A., Barlogie B., Siegel E. i wsp. *Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure*. Br J Haematol 2001; 114: 822–829.
- Barosi G., Boccadoro M., Cavo M. i wsp. *Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)*. Haematologica 2004; 89: 717–741.
- Baz R., Li L., Kottke-Marchant K. i wsp. *The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1568–1574.
- Bladé J., Fernández-Llama P., Bosch F. i wsp. *Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in a series of 94 patients*. Arch Intern Med 1998; 158: 1889–1893.
- Bladé J., Sonneveld P., San Miguel J.F. i wsp. *Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment*. Clin Lymphoma Myeloma, 2008; 8: 352–355.
- Bozlar U., Gaughen J.R., Nambiar A.P., Hagspiel K.D. *Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism*. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5: 519–529.
- Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. *First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma*. Haematologica 2004; 89: 826–831.
- Chanan-Khan A.A., Kaufman J.L., Mehta J. i wsp. *Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study*. Blood 2007; 109: 2604–2606.
- Ciulli S., Leoni F., Gigli F. i wsp. *Low dose velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients*. Leuk Lymphoma 2006; 47: 171–173.
- Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. i wsp. *Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2005; 143: 777–784.
- Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Schlag R. i wsp. *VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study*. J Clin Oncol 2009; 27: 6086–6093.
- Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavriatopoulou M. i wsp. *Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib based regimens: Identification of predictive factors*. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9: 302–306.
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. i wsp. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol 2010; 28: 4976–4984.
- Elice F., Fink L., Tricot G. i wsp. *Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism*. Br J Haematol 2006; 134: 399–405.
- Herrera G.A., Joseph L., Gu X. i wsp. *Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia*. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 875–879.
- Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. i wsp. *Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 745–754.
- Irish A.B., Winearls C.G., Littlewood T. *Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma*. QJM 1997; 90: 773–780.
- Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. i wsp. *Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma: initial clinical experience in patients with impaired renal function*. Cancer 2005; 103: 1195–1200.
- Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda A.A. i wsp. *Treatment of renal failure associated with multiple myeloma: plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy*. Arch Intern Med 1990; 150: 863–869.
- Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis*. Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 2000; 65: 175–181.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–33.

Lagerstedt C.I., Olsson C.B., Fagher B.O. i wsp. *Need for long term anticoagulant treatment in patients with symptomatic calf-vein thrombosis*. Lancet 1985; 2: 515–518.

Lee C.K., Zangari M., Barlogie B. i wsp. *Dialysis dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant*. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 823–828.

Ludwig H., Drach J., Graf H. i wsp. *Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma*. Haematologica 2007; 92: 1411–1414.

Morabito F., Gentile M., Ciolli S. i wsp. *Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA*. Eur J Haematol 2010; 84: 223–228.

Morgan G.J., Schey S.A., Wu P. i wsp. *Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients*. Br J Haematol 2007; 137: 268–269.

Moser K.M., Fedullo P.F., Littlejohn J.K., Crawford R. *Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis*. JAMA 1994; 271: 223–225.

Musallam K.M., Dahdaleh F.S., Shamseddine A.I., Taher A.T. *Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy*. Thrombosis Research 2009; 123: 679–686.

Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. i wsp. *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial*. Lancet 2006; 367: 825–831.

Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. w imieniu International Myeloma Working Group. *Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma*. Leukemia 2008; 22: 414–423.

Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M. i wsp. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma*. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 812–816.

Pekol T., Daniels J.S., Labutti J. i wsp. *Human metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib: identification of circulating metabolites*. Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 771–777.

Popat R., Oakervee H.E., Hallam S. i wsp. *Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up*. Br J Haematol 2008; 141: 512–516.

Rades D., Hoskin P.J., Stalpers L.J. i wsp. *Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma*. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2006; 64: 1452–1457.

Rajkumar S.V., Hayman S., Gertz M.A. i wsp. *Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma*. J Clin Oncol 2002; 20: 4319–4323.

Rajkumar S.V., Leong T., Roche P.C. i wsp. *Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma*. Clin Cancer Res 2000; 6: 3111–3116.

Roussou M., Kastiris E., Christoulas D. i wsp. *Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents*. Leuk Res 2010; 34: 1395–1397.

Sakhuja V., Jha V., Varma S. i wsp. *Renal involvement In multiple myeloma: a 10-year study*. Ren Fail 2000; 22: 465–477.

San Miguel J.F., Richardson P.G., Sonneveld P. i wsp. *Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study*. Leukemia 2008; 22: 842–849.

Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2006.

Terpos E., Sezer O., Croucher P.I. i wsp. *The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network*. Ann Oncol 2009; 20: 1303–1317.

Tsakiris D.J., Stel V.S., Finne P. i wsp. *Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study*. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1200–1206.

Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. N Engl J Med 2007; 357: 2133–2142.

Yasin Z., Quick D., Thiagarajan P. i wsp. *Light-chain paraproteins with lupus like anticoagulant activity*. Am J Hematol 1999; 62: 99–102.

Zangari M., Siegel E., Barlogie B. i wsp. *Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy*. Blood 2002; 100: 1168–1171.

Zangari M., Saghaifaf F., Mehta P. i wsp. *The blood coagulation mechanism in multiple myeloma*. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 275–278.

7

Jacek Belowski

Problemy endokrynologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego

Endocrine disturbances connected to multiple myeloma

Streszczenie

Problemy endokrynologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego nie należą do rzadkości, a wynikają zarówno z przebiegu i powikłań choroby, jak i stosowanych metod leczenia. Sam charakter ciężkiej choroby jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zaburzeń tyreologicznych pod postacią dyshormonozy z eutyreozą i związanych z nimi problemów diagnostycznych. Leczenie steroidami może doprowadzić do niedoczynności nadnerczy z jednej strony, cukrzycy z drugiej, sprzyja też hipokalcemii. Hiperkalcemia jest powszechnym problemem i niekiedy wymaga doraźnego postępowania z powodu zagrożenia przełomem. U pacjentów leczonych bisfosfonianami częsta jest z kolei hipokalcemia, konieczne jest stosowanie profilaktyki. Wiele czynników, w tym wpływ chemio- i radioterapii, predysponuje do zaburzeń czynności gonad.

Słowa kluczowe: tarczyca, dyshormonoza z eutyreozą, niedoczynność kory nadnerczy, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipogonadyzm, cukrzyca

Abstract

Patients suffering with multiple myeloma often show coexistent endocrine disorders. Endocrine abnormalities result both from the basic neoplasm and from applied treatment. Multiple myeloma is a severe systemic illness promoting euthyroid sick syndrome (or non-thyroidal illness syndrome), which is hard to diagnose. Steroids treatment may lead either to suprarenal underactivity or to diabetes and may promote hypocalcemia. Hypercalcemia is regarded as a common problem and sometimes requires urgent therapy due to risk of crisis. Patients treated with bisphosphonates often show hypocalcemia, which needs previous care. Many factors including chemio- and radiotherapy can promote ovary and testis disorders.

Key words: thyroid gland, NTIS, adrenal insufficiency, hypercalcemia, hypocalcemia, hypogonadism, diabetes mellitus

Zestawienie skrótów

1,25(OH) ₂ D ₃ – kalcetriol, aktywna postać witaminy D ₃	IFG – (<i>impaired fasting glucose</i>) nieprawidłowa glikemia na czczo
1αOHD ₃ – alfa-kalcidol, prekursor kalcetriolu	IGT – (<i>impaired glucose tolerance</i>) nieprawidłowa tolerancja glukozy
ACTH – (<i>adrenocorticotrophic hormone</i>) kortykotropina	LH – (<i>luteinising hormone</i>) hormon luteinizujący
ADH – (<i>antidiuretic hormone</i>) adiuretyna, wazopresyna	NTIS – (<i>non-thyroid illness syndrome</i>) dyshormonoza z eutyreozą, zespół zaburzeń pozataarczycowych przebiegających z eutyreozą
CRF – (<i>corticotrophin-releasing hormone</i>) hormon uwalniający kortykotropinę	PTH – (<i>parathormone</i>) parathormon
D ₃ – cholekalcyferol (forma witaminy D w organizmach zwierzęcych)	rT3 – (<i>reverse-triiodothyronine</i>) odwrotna trójiodotyronina
ESS – (<i>euthyroid sick syndrome</i>) dyshormonoza z eutyreozą, zespół zaburzeń pozataarczycowych przebiegających z eutyreozą	TPO – (<i>thyroperoxidase</i>) peroksydaza tarczycowa
FSH – (<i>follicle-stimulating hormone</i>) folitropina	TRAb – (<i>thyrotropin-receptor antibody</i>) przeciwciała przeciwko receptorowi TSH
FT3 – (<i>free triiodothyronine</i>) wolna trójiodotyronina	TSH – (<i>thyroid-stimulating hormone</i>) tyreotropina
FT4 – (<i>free thyroxine</i>) wolna tyroksyna	
HbA _{1c} – frakcja A1c hemoglobiny glikowanej	

WSTĘP

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) nie jest chorobą układu dokrewnego, a do zajęcia narządów wydzielania wewnętrznego dochodzi wyjątkowo rzadko. W piśmiennictwie spotyka się pojedyncze doniesienia opisujące pozaszpikowe nacieki plazmocytarne w gruczołach dokrewnych, najczęściej w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej [Weilbaecher i wsp. 2004]. Mimo to problemy endokrynologiczne u chorych na MM nie należą do rzadkości. Wynikają one z dużej i wciąż wzrastającej częstości zaburzeń endokrynologicznych u osób starszych, czyli w grupach o największym odsetku zachorowań na MM, oraz z zastosowanego leczenia i pojawiających się powikłań. Zespół lekarzy opiekujący się chorym na MM – od hematologa do lekarza rodzinnego – staje przed koniecznością uwzględnienia w procesie leczenia obciążeń wynikających z już istniejących chorób układu dokrewnego oraz diagnostyki i leczenia pojawiających się zaburzeń endokrynologicznych, będących nierzadko efektem ubocznym stosowanego leczenia. Omówieniu tej problematyki ma służyć niniejszy rozdział, dlatego skoncentrowano się w nim na praktycznych poradach, pomijając molekularne i patofizjologiczne podstawy zaburzeń hormonalnych, opisywane w podręcznikach endokrynologii.

NIEDOCZYNNOŚĆ NADNERCZY

Niedoczynność kory nadnerczy znacznie częściej występuje niż bywa rozpoznawana. Tradycyjnie za podstawową przyczynę tego zaburzenia uważa się proces autoimmunologiczny powodujący atrofię nadnerczy, w praktyce klinicznej najczęściej spotyka się niedoczynność osi nadnerczowej spowodowaną leczeniem egzogennymi steroidami.

W leczeniu MM zasadniczą rolę odgrywa obecnie chemioterapia, często steroidami, takimi jak metyloprednizolon czy deksametazon, o silnym ośrodkowym wpływie blokującym oś nadnerczową. Pojawia się więc ryzyko niedoczynności kory nadnerczy indukowanej terapią. Rozpoznanie takiej formy niedoczynności nadnerczy nie jest łatwe. Ma ona charakter mieszany – zarówno pierwszorzędowy, związany z zanikiem kory nadnerczy, jak i – przede wszystkim – wtórny (centralny), związany z niedostatecznym wydzielaniem hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRF – *corticotrophin-releasing hormone*) i kortykotropiny. Stosowanie dużych dawek steroidów w sposób przerywany zazwyczaj nie doprowadza do jawnej klinicznie niedoczynności nadnerczy, lecz do zmniejszenia rezerwy osi nadnerczowej, której objawy ujawniają się często tylko w sytuacji stresowej. Objawy te mają charakter wybitnie nieswoisty, zwłaszcza u chorego na nowotwór: odczucie osłabienia, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, zmniejszenie masy ciała, bóle brzucha, hipoglikemia, a przy przewadze niedoczynności pierwszorzędowej zwracają uwagę hipotonia ortostatyczna i zaburzenia elektrolitowe, takie jak hiponatremia i hiperkalcemia [Aron i wsp. 2007].

W przypadku chorych na nowotwór mianem sytuacji stresowej określa się wystąpienie powikłań medycznych oraz takich, których objawy mogą być traktowane jako przyczyna pogorszenia stanu ogólnego i maskować cechy niedoczynności nadnerczy. Taki charakter zaburzenia czyni mało przydatnymi wiele powszechnie stosowanych testów i nakazuje odrębny schemat postępowania. Przede wszystkim dotyczy to szeroko wykorzystywanego w rozpoznawaniu niedoczynności nadnerczy oznaczenia wydzielania kortyzolu w moczu dobowym, gdyż badanie to nie wykaże zmniejszonej rezerwy nadnerczowej w sytuacji stresowej. Często fałszywie ujemny okazuje się wynik testu pobudzenia nadnerczy za pomocą egzogennej kortykotropiny (ACTH – *adrenocorticotropic hormone*), gdyż omija on zmniejszoną rezerwę osi podwzgórze–przysadka.

Jako badanie doraźne przy podejrzeniu niedoczynności nadnerczy wskutek zmniejszenia rezerwy nadnerczowej wywołanej egzogennymi steroidami można polecić oznaczenie kortyzolu w surowicy w odpowiedzi na przypadkowy, niekontrolowany bodziec stresowy (np. uraz, infekcję). Wygenerowanie przez chorego stężenia kortyzolu w granicach górnych wartości normy dla godzin porannych pozwala na wykluczenie zaburzenia i odstąpienie od dalszych testów. Większość autorów jako wartość pozwalającą na uznanie wyniku testu za ujemny przyjmuje stężenie kortyzolu 14,5–18 ug/ml przy górnej granicy normy dla godzin porannych 25 ug/ml (690 nmol/l) [Arlt 2009, Aron i wsp. 2007, Burch 1996, Orth i wsp. 2003].

W razie niespełnienia opisanych kryteriów w sytuacji wątpliwej powinno się podjąć decyzję o dożylniej substytucji hormonów nadnerczy i leczeniu wlewami elektrolitów/glukozy według ogólnych wskazań. Do dalszej diagnostyki można powrócić po opanowaniu zagrożenia zdrowotnego mogącego obciążać oś nadnerczową. Za „złoty standard” dla wykazania zmniejszonej rezerwy nadnerczowej uważa się test stymulacji za pomocą hipoglikemii wywołanej przyjęciem egzogennej insuliny. Celowość wykonywania tego testu u chorych na nowotwór jest wątpliwa. Jako mniej obciążający wariant można polecić test stymulacji osi nadnerczowej za pomocą metyraponu (metopironu). Metyrapon blokuje końcową część procesu biosyntezy kortyzolu na etapie jego prekursora – 11-deoksykortyzolu. Podanie 30 mg metyraponu o godzinie 24.00, a następnie oznaczenie w surowicy 11-deoksykortyzolu o godzinie 8.00 przy prawidłowej rezerwie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza powinno wywołać wzrost stężenia tego metabolitu w osoczu do poziomu przewyższającego 7 ug/dl (0,2 nmol/l). U osób z pierwszorzędną niedoczynnością kory nadnerczy test ten może nie być bezpieczny, dlatego nie powinno się go wykonywać ambulatoryjnie, zaleca się poprzedzenie go testem stymulacji kory nadnerczy za pomocą 250 ug kortykotropiny. Podanie 250 ug ACTH powinno wywołać wzrost stężenia kortyzolu w osoczu powyżej normy dla godzin porannych (zazwyczaj podaje się 25 ug/ml). W razie niespełnienia tego kryterium wykonywanie testu z metyraponem nie jest już konieczne [Aron i wsp. 2007, Burch 1996].

Powyższy opis nie pozostawia wątpliwości co do tego, że jednoznaczne stwierdzenie upośledzonej rezerwy nadnerczowej jest kłopotliwe, zwłaszcza w przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie. Czy poza wykluczeniem niedoczynności nadnerczy w sytuacji stresowej należy w ogóle podejmować opisane działania? Alternatywą dla wykonania wymienionych testów może być wprowadzenie leczenia substytucyjnego *ex iuvantibus* hydrokortyzonem w typowych dawkach (20–30 mg dziennie) u osób, u których w razie zwiększonego zapotrzebowania na glikokortykosteroidy nie wykluczono niewydolności osi nadnerczowej, a następnie stopniowe, w ciągu kilku tygodni, wycofanie się z leczenia pod kontrolą stanu klinicznego. Jeżeli przyczyną niedostatecznej rezerwy nadnerczowej

jest stosowanie egzogennych steroidów, zaburzenia stopniowo ustępują, co umożliwia odstawienie leku.

U chorych na MM istnieje oczywiście ryzyko rozwoju trwałej niedoczynności nadnerczy, zwłaszcza pierwszorzędną niedoczynności nadnerczy na skutek wylewu do nadnerczy. Przemawiają za tym objawy przełomu nadnerczowego w wywiadzie, przebarwienia skóry, sugestie z opisu badań obrazowych (np. tomografia komputerowa, często wykonywana z wielorakich wskazań), sugestie kliniczne przy próbie odstawienia leczenia substytucyjnego. W tej sytuacji należy przystąpić do diagnostyki. Zazwyczaj niedoczynność kory nadnerczy można wtedy wykazać prostymi testami wymienionymi na początku rozdziału jako niewystarczające, czyli testem pobudzenia kory nadnerczy za pomocą ACTH lub badaniem wydzielania kortyzolu w moczu dobowym.

ZABURZENIA HORMONÓW OSI TARCZYCOWEJ

U chorych na nowotwór z reguły pojawiają się objawy kliniczne mogące przemawiać za istnieniem zaburzeń tarczycy. Często obserwuje się zmniejszenie masy ciała, nadmierną pobudliwość i potliwość, a przede wszystkim zdarzające się epizody napadowego migtania przedsionków (reguła u osób ciężko chorych, leczonych dużymi dawkami chemioterapeutyków), które to objawy nakazują diagnostykę w kierunku nadczynności tarczycy. Obrzęki i cechy niewydolności krążenia sugerują niedoczynność tarczycy. Wykluczyć lub potwierdzić istnienie tyreopatii można tylko na podstawie badań dodatkowych w postaci oznaczenia stężeń: tyreotropiny (TSH – *thyroid-stimulating hormone*), wolnej tyroksyny (FT4 – *free thyroxine*), wolnej trójjodotyroniny (FT3 – *free triiodothyronine*), a w razie potrzeby innych badań. Jednak rutynowe podejście do typowych standardów diagnostycznych (zmniejszenie TSH to nadczynność, zwiększenie to niedoczynność) nierzadko prowadzi do błędnych wniosków.

Najczęstszą sytuacją, w której obserwujemy zaburzenia stężenia hormonów osi tarczycowej u chorych na MM czy w ogóle na nowotwory, jest stan, w którym nie stwierdzamy tyreopatii, a zaburzenia stężenia hormonów mają charakter pozatarczycowy, są związane z istnieniem ciężkiej choroby i jej mechanizmami patogenetycznymi. Stan taki definiowany jest jako dyshormonoza z eutyreozą (ESS – *euthyroid sick syndrome*, NTIS – *non-thyroidal illness syndrome*) [Burch 1996, Chopra 1997, Bello i wsp. 2010, Warner 2010]. Efektem pomijania opisanego zjawiska jest rozpoznanie nadczynności czy niedoczynności tarczycy bez wystarczających przesłanek, wprowadzenie leków bez jednoznacznych wskazań, co oprócz narażenia pacjenta na działania niepożądane utrudnia ostateczne zdiagnozowanie lub wykluczenie zaburzeń. Opisany problem jest niezwykle istotny i należy o nim pamiętać.

U około 50% pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodów nagłych obserwuje się zmniejszenie stężenia FT3, a niekiedy także zmniejszenie, a rzadko nieznaczne zwiększenie stężenia FT4. Patogeneza tego zjawiska ma złożony charakter, a obejmuje przede wszystkim interakcję cytokin procesu zapalnego i niektórych mediatorów, jak leptyna, z dejodynazami – enzymami konwertującymi tyroksynę do trójjodotyroniny (T3) i degradującymi hormony tarczycy. W okresie zaostrzenia wielu chorób dochodzi do nasilenia przemiany tyroksyny w nieaktywną odwrotną trójjodotyroninę (rT3) oraz

zaburzeń wiązania tyroksyny i T3 z białkami wiążącymi. Drugim częstym zaburzeniem jest zmniejszenie stężenia TSH, co również ma związek z hamowaniem wydzielania tego hormonu poprzez modyfikację funkcji podwzgórzowych dejodynaz [Warner 2010]. Zjawisko to jest pogłębiane przez wiele leków, takich jak steroidy, pochodne dopaminy (stosowane u większości osób dotkniętych chorobą Parkinsona, czyli w znaczącym odsetku – u starszych) czy amiodaron. W okresie zdrowienia zazwyczaj pojawia się krótkotrwały wzrost stężenia TSH. Nie wykazano, aby próba ingerencji w opisane mechanizmy przyniosła korzystne rezultaty.

Ponieważ testem przesiewowym w rozpoznawaniu chorób tarczycy jest stężenie TSH – zmniejszenie jej stężenia bywa interpretowane jako nadczynność tarczycy i staje się przesłanką do wprowadzenia leczenia tyreostaticznego. Nadczynności tarczycy nie należy jednak rozpoznawać tylko na podstawie zmniejszonego stężenia TSH, konieczne jest potwierdzenie na podstawie wyniku badania FT3 lub FT4 (ich stężenie powinno być zwiększone). Spotyka się utajoną nadczynność tarczycy (zmniejszenie stężenia TSH przy prawidłowych wartościach wolnych hormonów tarczycy), lecz jej rozpoznania również nie powinno się dokonywać wyłącznie w oparciu o samo oznaczenie TSH. Szukamy wtedy zmian chorobowych w tarczycy (guzków, cech procesu zapalnego w USG), a w przypadku ich znalezienia rozpoznanie utajonej nadczynności tarczycy uprawdopodobnia wykazanie autonomicznego charakteru guzków, zwiększonej jodochwytności tarczycy w badaniu scyntygraficznym, podwyższonego miana przeciwciał przeciwko receptorowi TSH. Brak innych zaburzeń oprócz zmniejszenia stężenia TSH lub zmniejszenie stężenia TSH współistniejące ze zmniejszeniem stężenia FT3/FT4 (co jest typowe dla NTIS) nie uprawnia do wprowadzenia terapii tyreostatykami [Bello i wsp. 2010].

W razie potwierdzenia nadczynności tarczycy konieczne jest leczenie tyreostaticzne, a jeżeli choroba nie rokuje remisji (duża tarczyca, obecność guzków autonomicznych), zalecana jest eliminacja tkanki tarczycowej, co najwygodniej i najszybciej można przeprowadzić za pomocą promieniotwórczego izotopu jodu ^{131}J (radiojodu). Pomimo pojawiających się doniesień o gorszych odległych wynikach leczenia radiojodem (w porównaniu z leczeniem chirurgicznym) nie jest wskazane przewlekłe stosowanie tyreostatyków i narażenie na epizody nawrotu nadczynności, zwłaszcza u chorych, którzy mogą być zakwalifikowani do chemioterapii dużymi dawkami leków [Metso i wsp. 2007].

W przypadku stwierdzenia wyłącznie niewielkiego zwiększenia stężenia TSH celowa jest obserwacja pacjenta i wstrzymanie się z ostatecznym ustaleniem rozpoznania w postaci niedoczynności tarczycy i rozpoczęciem leczenia tyroksyną. Zjawisko może mieć związek z okresem zdrowienia, co opisano, omawiając NTIS, a subkliniczna niedoczynność tarczycy nie stanowi zagrożenia. Podanie preparatów tyroksyny bez jednoznacznych wskazań może mieć niekorzystny wpływ na często spotykane kardiologiczne powikłania chemioterapii. Utrzymywanie się zwiększonego stężenia TSH, obecność zmian zapalnych widocznych w USG tarczycy i istotnie podwyższone miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO – *thyroperoxidase*) wskazują na organiczną chorobę tarczycy prowadzącą do niedoczynności. Stanowi to wskazanie do wprowadzenia substytucji tyroksyną, również u osób z prawidłowymi wartościami FT3/FT4. Leczenie prowadzi się, zaczynając od niewielkich dawek T4 (12,5–25 µg dziennie) i kontrolując stężenie TSH, a w przypadku czynników ingerujących w wydzielanie TSH (steroidy, amiodaron) – FT4. Odsetek chorych na MM, u których stwierdza się niedoczynność tarczycy, przekracza średnią populacyjną, co prawdopodobnie jest skutkiem chemioterapii i leczenia napromienianiem.

Największych trudności dostarczają pacjenci z izolowanym zmniejszeniem FT4/FT3 przy prawidłowych wartościach TSH. Z reguły taki stan ma związek z opisanym wyżej NTIS. Jednakże częste u tej grupy stosowanie steroidów hamuje wydzielanie TSH, co może maskować rozpoznanie niedoczynności tarczycy (na skutek działania steroidów stężenie TSH jest pozornie prawidłowe). Obowiązuje wtedy bardzo wnikliwe rozpatrzenie stanu klinicznego pacjenta, zapoznanie się z danymi z wywiadu, poszukiwanie cech choroby tarczycy w USG, badaniach immunologicznych, ewentualnie zbadanie jodochwytności.

ZABURZENIA GOSPODARKI WAPNIOWEJ

Mimo nasilonych cech resorpcji kostnej hiperkalcemia towarzyszy tylko 30–50% chorych na MM, i to z reguły nie przez cały okres choroby. Na ostateczny bilans wapniowy i stężenie wapnia w osoczu oprócz resorpcji kostnej spowodowanej aktywacją osteoklastów przez cytokiny mają wpływ stosowane leki i częsta w przebiegu MM dysfunkcja nerek, co z kolei wywołuje zaburzenia aktywacji witaminy D₃. Ponieważ na badanie całkowitego stężenia wapnia w osoczu znaczny wpływ ma stężenie albumin (często nieprawidłowe u chorych na MM), konieczne jest wykonanie badania wapnia zarówno całkowitego, jak i zjonizowanego. Wykrycie hiperkalcemii zobowiązuje do wykluczenia innej częstej choroby – pierwotnej nadczynności przytarczyc, co można wykonać, oznaczając stężenie parathormonu (PTH) [Fanari i wsp. 2010].

Objawy nasilonej i zagrażającej życiu hiperkalcemii wiążą się przede wszystkim z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi. Hiperkalcemia doprowadza do zaburzenia zagęszczania moczu głównie wskutek upośledzenia wrażliwości cewek nerkowych na adiuretynę (ADH – *antidiuretic hormone*), czego efektem jest odwodnienie i mało swoiste objawy, takie jak bóle głowy, nudności, w końcu zaburzenia świadomości. Zazwyczaj rozwijają się też miopatia i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. Stan kliniczny chorego zależy przede wszystkim od zaburzeń wodno-elektrolitowych, dlatego podstawą leczenia jest nawodnienie, uzupełnione podaniem steroidów. W dalszej kolejności zmniejszenie stężenia wapnia można osiągnąć, stosując preparat kalcytoniny łososiowej lub dializując pacjenta. Z reguły wykorzystuje się bisfosfoniany, które stanowią podstawę leczenia długotrwałego, jednakże efekt ich działania może być opóźniony [Kokot, Franek 2006].

Pojawiająca się w przebiegu MM nefropatia, jak również zaburzenia odżywiania typowe dla chorych na wyniszczającą chorobę oraz brak ekspozycji na promienie słoneczne, a także leczenie steroidami z reguły prowadzą do niedoboru aktywnej postaci witaminy D – kalcytriolu, 1,25(OH)₂D₃, a następnie wtórnej nadczynności przytarczyc. Zaburzenie to wykrywamy, jeżeli przy prawidłowej kalcemii i fosfatemii pojawia się zwiększone stężenie PTH; często jest mylone z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Rozpoznanie można potwierdzić poprzez oznaczenie stężenia kalcytriolu [Laroche i wsp. 2010]. Leczenie polega na podaniu preparatów kalcytriolu lub jego prekursora alfakalcydiolu (1αOHD₃), a w przypadku dużego niepoddającego się leczeniu stężenia PTH – leków kalcymimetycznych.

Pomimo resorpcji kostnej u chorych na MM dochodzi do hipokalcemii. Zjawisko to zazwyczaj występuje w trakcie leczenia bisfosfonianami: u 10–35% pacjentów, a znacząco rzadziej u osób w bezobjawowym okresie choroby [Chantzichristos i wsp. 2008, Musto i wsp. 2008]. Patogeneza jest złożona; współistnieją mechanizmy związane z układem

pokarmowym, zahamowaniem resorpcji kostnej przez bisfosfoniany, zablokowaniem nerkowej resorpcji wapnia, niedoborem witaminy D₃ i zaburzeniami jej przekształcenia do kalcytriolu. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w trakcie leczenia bisfosfonianami pojawia się zwłaszcza u osób leczonych steroidami, z małym wyjściowym stężeniem wapnia i magnezu. Doraźne leczenie obejmuje podanie preparatów wapnia i magnezu dożylnie, a kalcytriolu lub alfa-kalcydiolu doustnie. Jako działanie profilaktyczne można polecić systematyczne podawanie preparatów witaminy D₃ chorym bez hiperkalcemii. Aktualne zalecenia zwiększyły proponowaną profilaktyczną dawkę witaminy D₃ do 800–1000 jednostek dziennie w okresie jesienno-wiosennym oraz u osób z niewielką ekspozycją na promienie słoneczne i u osób po 65. roku życia [Marcinowska-Suchowierska i wsp. 2010]. Celowy jest także pomiar stężenia kalcytriolu u osób obciążonych czynnikami ryzyka (niewydolność nerek, steroidoterapia, zaawansowana faza choroby, „graniczne” stężenie wapnia) przed leczeniem bisfosfonianami i w jego trakcie, w przypadku wykrycia zaburzeń wprowadzenie preparatu alfa-kalcydiolu i wapnia z jednoczesną kontrolą stężenia zarówno wapnia, jak i fosforu.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI GONAD

Chociaż MM jest chorobą dotykającą głównie ludzi w starszym wieku, to odsetek młodszych chorych, w okresie aktywności seksualnej, jest znaczny. Chemio- i radioterapia oraz sam przebieg choroby i jej powikłania mogą doprowadzić do zaburzenia czynności gonad, niedoboru hormonów płciowych, a następnie dysfunkcji seksualnych, których tło organiczne nakłada się na etiologię psychogenną. Ponadto niedobór hormonów płciowych wywołuje wiele niekorzystnych następstw, z nasileniem osteoporozy, zmianą proporcji tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała i zaburzeniami depresyjnymi na czele.

W grupie mężczyzn leczących się z powodu chorób układu krwiotwórczego często pojawiają się skargi na osłabienie libido, impotencję, brak satysfakcji z życia płciowego, co nasuwa podejrzenie zaburzeń czynności gonad. W badaniu podmiotowym duże znaczenie ma stwierdzenie okresowego charakteru zaburzeń, co przemawia za psychogennym podłożem skarg. Kolejnym etapem jest wykluczenie chorób predysponujących do zaburzeń na tle naczyniowych i neurogennych, takich jak cukrzyca, miażdżyca obwodowa, a zwłaszcza patologia kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. Konieczne jest badanie przedmiotowe, wykluczające stany będące wskazaniem do interwencji urologicznej. W diagnostyce hormonalnej podstawowe znaczenie ma badanie stężenia testosteronu oraz gonadotropin. Stężenie testosteronu ponad 4 ng/ml (mnożnik dla jednostek SI 4,47) z dużym prawdopodobieństwem wyklucza endokrynologiczne tło zaburzeń, mniejsze stężenie współistniejące ze zwiększonym stężeniem hormonu luteinizującego (LH – *luteinising hormone*), tj. ponad 15 IU/l, wskazuje na pierwotny hipogonadyzm spowodowany dysfunkcją komórek Leydiga w jądrach. Stan taki stanowi wskazanie do leczenia androgenami po wykluczeniu przeciwwskazań urologicznych. Najczęściej stosowaną metodą jest podawanie egzogenego testosteronu domięśniowo w formie preparatów o przedłużonym działaniu. Dla niektórych wygodniejszą, chociaż droższą formą są preparaty w formie żelu do

stosowania przezskórnego. Leczenie prowadzi się, kontrolując stężenie testosteronu i LH [Griffin i wsp. 2003, Cunningham, Toma 2011].

U kobiet istotnym czynnikiem determinującym jakość życia jest pojawienie się objawów sugerujących przedwczesną menopauzę – zaburzenie, a następnie zanik krwawień miesięcznych, objawy wypadowe, osłabienie libido, zmiany atroficzne w narządach płciowych. Rozpoznanie przedwczesnej menopauzy, oprócz badania ginekologicznego, potwierdza badanie gonadotropin – za diagnostyczne uważa się stężenie folitropiny ponad 30 IU/l. Wprowadzenie leczenia hormonozastępczego preparatami estrogenowo-progestagenowymi u pacjentek z chorobami układu krwiotwórczego może budzić wiele wątpliwości. Leczenie to w istotny sposób poprawia komfort życia, ma znaczne działanie zapobiegające demineralizacji kości, ale generuje również ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych [Rossouw i wsp. 2002]. Ewentualne wprowadzenie go w przypadku przedwczesnej menopauzy czy też menopauzy fizjologicznej powinno nastąpić po szczegółowym przeanalizowaniu stanu pacjentki i perspektyw jej leczenia przez ginekologa i hematologa. Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi przeciwwskazanie do takiego leczenia.

CUKRZYCA

Rozpoznanie cukrzycy i innych zaburzeń gospodarki węglowodanowej odbywa się na podstawie trzech kryteriów:

- glikemii „przygodnej” 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i większej, której towarzyszą objawy cukrzycy;
- glikemii na czczo 126 mg/dl (7 mmol/l) i większej; prawidłowa wartość glikemii na czczo nie powinna przekraczać 100 mg/dl (5,6 mmol/l), a wartości pośrednie spełniają kryterium rozpoznania nieprawidłowej glikemii na czczo;
- glikemii 2 godziny po obciążeniu 75 g glukozy 200 mg/dl (12 mmol/l) i większej; prawidłowa wartość glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą nie powinna przekraczać 140 mg/dl (7,8 mmol/l), a wartości pośrednie spełniają kryterium rozpoznania nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT – *impaired glucose tolerance*).

Powyższe kryteria dotyczą pomiarów stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, nie dotyczą pacjentek będących w ciąży. Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej ma charakter kompleksowy, dla osiągnięcia celów leczenia konieczna jest nie tylko kontrola glikemii, ale także zwalczanie innych czynników ryzyka, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Celem leczenia, oprócz zapobieżenia ostrym powikłaniom zagrażającym życiu (zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki wodno-elektrolitowej), jest uniknięcie ryzyka powikłań cukrzycy. Małe ryzyko pojawienia się powikłań cukrzycy występuje, jeżeli osiągnie się:

- glikemię na czczo do 110 mg/dl (6,1 mmol/l), po posiłku do 140 mg/dl (7,8 mmol/l),
- stężenie frakcji A1c hemoglobiny glikowanej do 6,5% (lub 7,0% – p. niżej),
- ciśnienie tętnicze krwi poniżej 130/80,
- stężenie cholesterolu całkowitego do 175 mg/dl (4,5 mmol/l), frakcji LDL do 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

Obecne zalecenia jednoznacznie wskazują, że przy dążeniu do osiągnięcia normoglikemii cele leczenia i stosowane środki lecznicze powinny być zindywidualizowane, w zależności od wieku, chorób współistniejących i zdolności poznawczych pacjenta. Chociaż korzyść z kontroli gospodarki metabolicznej, m.in. w postaci uniknięcia powikłań, u osób młodszych jest duża, to u ludzi w starszym wieku, z ciężkimi towarzyszącymi chorobami, zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy znaczne i nagłe zmniejszenie glikemii może stwarzać ryzyko zgonu [Valdivielso i wsp. 2008, Skyler i wsp. 2009]. Oznacza to, że kryteria te mogą być złagodzone w tej grupie pacjentów z epizodami hipoglikemii, których przewidywany okres przeżycia nie przekracza 10 lat – do takiego poziomu, który nie pogarsza jakości życia pacjenta [Grzeszczuk i wsp. 2010]. Istotnym ograniczeniem może być także status materialny pacjenta.

Chory na cukrzycę, u którego rozpoznaje się MM, to najczęściej osoba w starszym wieku, leczona z powodu cukrzycy typu 2. Oprócz leczenia dietetycznego typowymi środkami leczniczymi są doustne leki hipoglikemizujące [Holman i wsp. 2008]. W pierwszej kolejności jest to metformina, następnie pochodne sulfonilomocznika. Rzadziej stosowane jest leczenie inhibitorem α -glukozydazy (ze względu na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego). Jako alternatywę dla pochodnych sulfonilomocznika niekiedy stosuje się glinidy (Repaglinid, Nateglinid) – ich wadą jest wysoka cena, ponadto mają zastosowanie tylko w łagodnej postaci cukrzycy typu 2, w zapobieganiu hiperglikemii poposiłkowej. Inna grupą leków, które stosowano coraz powszechniej, to glitazon (tiazolidynodiony), ale najpopularniejszy ich przedstawiciel (Rosiglitazon) został pod koniec 2010 roku wycofany z użycia ze względu na zwiększoną częstość epizodów sercowo-naczyniowych [Graham i wsp. 2010].

Podstawową trudnością w leczeniu cukrzycy u chorego na MM jest decyzja, kiedy zrezygnować z leczenia lekami doustnymi i wprowadzić insulinę, a jeżeli tak – to w jakim modelu. Samo rozpoznanie MM u chorego na cukrzycę nie stanowi podstaw do zaprzestania leczenia dotychczas stosowanymi lekami, o ile kontrola glikemii jest jednym z celów postępowania. W przypadku nowego rozpoznania cukrzycy u chorego na MM nie ma też bezwzględnych wskazań do wprowadzenia na stałe leczenia insuliną jako postępowania pierwszego rzutu, jeśli nie stwierdza się przeciwwskazań do przyjmowania leków doustnych. Jednocześnie pojawienie się cech niewydolności nerek czy wątroby powinno być przesłanką do decyzji o planowym odstawieniu metforminy, pochodnych sulfonilomocznika oraz rozpoczęciu stałej terapii preparatami insuliny. Zazwyczaj udaje się osiągnąć założone cele (często złagodzone w stosunku do wytycznych wzorcowych) i uniknąć hipoglikemii przy użyciu preparatów mieszanek insulinowych stosowanych dwa razy dziennie.

Kolejny problem to leczenie cukrzycy u chorego w trakcie chemioterapii (dużymi dawkami), procedur transplantacyjnych, powikłań infekcyjnych czy zakrzepowo-zatorowych oraz zabiegów rekonstrukcyjnych. Z reguły mamy wtedy do czynienia z pogorszeniem parametrów metabolicznych, zwłaszcza w przypadku leczenia steroidami. Należy wówczas bez zbędnej zwłoki wprowadzić leczenie krótko działającymi preparatami insuliny pod kontrolą glikemii, najlepiej metodą ciągłego wlewu. Po ustaniu przyczyny, która doprowadziła do zaistnienia zaburzeń, można podjąć próbę powrotu do wcześniejszego schematu leczenia. U osób ze świeżo rozpoznanymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w trakcie terapii dużymi dawkami steroidów często udaje się osiągnąć założone cele samym leczeniem dietetycznym.

PODSUMOWANIE

Proces nowotworowy u chorych na MM rzadko obejmuje narządy dokrewne, a problemy endokrynologiczne wynikają u nich z powikłań choroby zasadniczej, stosowanego leczenia oraz istnienia zaburzeń endokrynologicznych niezależnych od choroby podstawowej. Choroby tarczycy wymagają różnicowania z o wiele częstszym NTIS. Pacjenci poddawani okresowej steroidoterapii są zagrożeni niedoczynnością nadnerczy i w sytuacjach wątpliwych wymagają substytucji hormonalnej. Hiperkalcemia jest wskazaniem do wykluczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Powszechne wśród chorych na MM zaburzenia nerkowe i niedobór aktywnej postaci witaminy D₃ generują ryzyko hipokalcemii podczas leczenia bisfosfonianami, co stanowi przesłankę do działań profilaktycznych. Kobiety z zaburzeniami czynności gruczołów płciowych wymagają konsultacji ginekologicznej, u mężczyzn celowa jest diagnostyka urologiczna i niekiedy substytucja androgenów. Cukrzyca u chorych na MM pociąga za sobą konieczność zindywidualizowania celów leczenia. Niekiedy istnieje możliwość leczenia dietą lub lekami doustnymi, a w razie pojawienia się powikłań celowa jest czasowa lub stała insulinoterapia.

Piśmiennictwo

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. i wsp. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008; 358: 2545–2559.
- Arlt W. *The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1059–1067.
- Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J.B. Glucocorticoids and adrenal androgens. W: Greenspan F.S., Gardner D.G. (red.) Basic and clinical endocrinology. 7th ed., New York 2007: 355–358 (e-book).
- Bello G., Ceaichisciuc I., Silva S., Antonelli M. *The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature*. Minerva Anesthesiol 2010; 76: 919–928.
- Burch W.M. *Endokrynologia*. Wrocław 1996: 148–150.
- Chantzichristos D., Andréasson B., Johansson P. *Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients*. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 1371–1374.
- Chopra I.J. *Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer?* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 329–334.
- Cunningham G.R., Toma S.M. *Why is androgen replacement in males controversial?* J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 38–52.
- Fanari Z., Kadikoy H., Haque W. i wsp. *Medical management of primary hyperparathyroidism with concomitant multiple myeloma*. Intern Med (Tokyo) 2010; 49: 581–584.
- Graham D.J., Ouellet-Hellstrom R., MacCurdy T.E. i wsp. *Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone*. JAMA 2010; 304: 411–418.
- Griffin J.E., Wilson J.D. *Disorders of the testes and the male reproductive tract*. Wilson J.D. (red.) *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed., Philadelphia 2003: 847–851.
- Grzeszczuk W., Czech A., Cypriak K. i wsp. (red.) *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Diabetol Prakt 2010; t. 11, supl. A.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008; 359: 1577–1589.
- Kokot F., Franek E. *Choroby przytarczyc*. W: Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne*. t. II, Kraków 2006: 1090–1091.
- Laroche M., Lemaire O., Attal M. *Vitamin D deficiency does not alter biochemical markers of bone metabolism before or after autograft in patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol 2010; 85: 65–67.
- Marcinowska-Suchowierska E., Walicka M., Tałała M. i wsp. *Vitamin D supplementation in adults – guidelines*. Endokrynol Pol 2010; 61: 723–729.
- Metso S., Jaatinen P., Huhtala H. i wsp. *Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92: 2190–2196.

Musto P, Petrucci M.T., Bringhen S. i wsp. *A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma*. Cancer 2008; 113: 1588–1595.

Orth D.N., Kovacs W.L. *The adrenal cortex*. W: Wilson J.D. (red.) *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed., Philadelphia, 2003: 547–562 (e-book).

Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321–333.

Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. i wsp. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association*. Diabetes Care 2009; 32: 187–192.

Warner M.H. *Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update*. J Endocrinol, 2010; 205: 1–13.

Weilbaeher C., Patwardhan R.V., Fowler M. i wsp. *Metastatic lesions involving the sella: report of three cases and review of the literature*. Neurol India 2004; 52: 365–368.

8

Jacek Olas, Jolanta Bucka

Objawy ze strony układu kostno-stawowego u chorych na szpiczaka mnogiego

*Musculoskeletal symptoms in patients
with multiple myeloma*

Streszczenie

W układzie kostno-stawowym u chorych na szpiczaka mnogiego często dochodzi do patologicznych zmian. Wśród chorób reumatologicznych rozpoznawanych u tych chorych pojawiają się takie, które pierwotnie wiążą się z patologią w obrębie kości (np. osteoporoza ze złamaniami patologicznymi i ich następstwa, jałowa martwica głowy kości udowej), oraz takie, które są związane z patologią mającą swoje pierwotne źródło w stawach i aparacie okołostawowym (np. artropatia amyloidowa, dna moczanowa, septyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów w przebiegu krioglobulinemii). Diagnostyka różnicowa chorób reumatologicznych często wymaga dużego doświadczenia klinicznego, ponieważ obraz chorobowy może być zafałszowany przez immunosupresyjne działanie przyjmowanych leków. Badania obrazowe – zwłaszcza obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, analiza płynu stawowego i ocena błony maziowej – są bardzo pomocne w ustaleniu ostatecznego rozpoznania. Terapia chorób reumatologicznych wymaga uwzględnienia uszkodzeń narządowych powstających w przebiegu choroby podstawowej (tj. szpiczaka). Skuteczna interwencja reumatologa zmniejsza ryzyko pojawiania się trwałych uszkodzeń układu ruchu i następowej niepełnosprawności oraz poprawia jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, objawy stawowe, zapalenie stawów

Abstract

Musculoskeletal symptoms in patients with multiple myeloma (MM) are commonly observed. Rheumatological diseases that patients with MM suffer from include those primarily associated with bone pathologies (e.g. osteoporosis with pathological fractures and their consequences, avascular necrosis of the femoral head), as well as those connected with pathologies originating in joints or juxta-articular regions (e.g. amyloid arthropathy, gout, septic arthritis, arthritis in patients with cryoglobulinemia). Differential diagnostics of rheumatological diseases often requires wide clinical experience since the clinical picture may be distorted in patients receiving immunosuppressive treatment. Diagnostic imaging, esp. magnetic resonance imaging, joint fluid analysis and examination of the synovial membrane, can significantly help in the final diagnosis. Treatment of rheumatological diseases should cover the organs damaged in the course of the basic disease (i.e. MM). An effective intervention by a rheumatologist decreases the risk of lasting damage to the locomotor system and resultant disability, as well as improves the patients' quality of life.

Key words: multiple myeloma, rheumatic manifestations, arthritis

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) jest chorobą z grupy gammapatii monoclonalnych, w której przebiegu dochodzi do klonalnej proliferacji atypowych plazmocytów, produkujących białko monoklonalne. Etiologia choroby jest nieznana, choć jej wystąpienie może być związane z wpływem promieniowania jonizującego lub ekspozycją na określone substancje chemiczne [Landgren i wsp. 2006].

W trakcie choroby rozwija się spektrum dolegliwości ze strony różnych układów i narządów. Prawdopodobnie najlepiej poznanymi powikłaniami MM są zmiany w układzie kostnym i nerwowym oraz wydalniczym (w nerkach). Nieco mniej uwagi poświęca się zmianom zachodzącym w stawach. Dostępne piśmiennictwo dostarcza informacji o chorych z MM i z problemami reumatologicznymi częściej na podstawie opisów pojedynczych przypadków aniżeli większych grup. Bóle stawowe, kostne i mięśniowe są najczęstszym powodem kierowania pacjentów do reumatologa. Ich morfologicznym podłożem mogą być zmiany zapalne lub niezapalne w stawach i aparacie okołostawowym. Ich pojawienie wiąże się z pogorszeniem sprawności pacjentów oraz z przewlekłymi zespołami bólowymi. Pogorszeniu ulega także tzw. jakość życia zależna od zdrowia (*health related quality of life*).

Świadomość ryzyka wystąpienia określonych schorzeń reumatologicznych u chorych na MM pozwala na szybką diagnostykę i skuteczną terapię. Jednocześnie trzeba pamiętać, że dolegliwości ze strony stawów mogą należeć do pierwszych manifestacji MM. Zatem uważna ocena stanu pacjenta już w poradni reumatologicznej może zaowocować wstępnym rozpoznaniem MM i skierowaniem pacjenta do hematologa.

Etiologiczny podział zmian w układzie ruchu obejmuje zmiany pierwotnie powstające w układzie kostnym oraz zmiany pierwotnie wywodzące się ze stawów i tkanek miękkich.

ZMIANY W UKŁADZIE RUCHU ZALEŻNE OD PATOLOGII W UKŁADZIE KOSTNYM

Ewolucja zmian w układzie kostnym jest związana z pojawieniem się komórek nowotworowych w tkance kostnej, zmian cech fizykochemicznych tkanki kostnej oraz z wydzielaniem przez komórki nowotworowe białek i cytokin działających prozapalnie. Ból pojawia się najczęściej w okolicy trzonów kręgowych kręgosłupa, żeber, miednicy, czaszki i kości długich kończyn. Zmiany osteolityczne w kościach z powstawaniem miejscowej osteoporozy prowadzą do złamań patologicznych. Złamania trzonów kręgów mogą skutkować uciskiem i uszkodzeniem korzeni nerwów rdzeniowych z następowymi niedowładami i zaburzeniami czucia [Lipton 2010, Talamo i wsp. 2010].

Leczenie bólu kostnego i osteoporozy nie jest przedmiotem niniejszego opracowania. Właściwe informacje dotyczące tego zagadnienia oraz problemy leczenia chirurgicznego złamań kostnych i jałowej martwicy głowy kości udowej zostały przedstawione w odrębnym rozdziale niniejszej monografii.

ZMIANY PIERWOTNIE WYWODZĄCE SIĘ ZE STAWÓW I APARATU OKOŁOSTAWOWEGO

Spośród zmian w układzie stawowym, do jakich dochodzi w przebiegu MM, należy wymienić:

- artropatię amyloidową,
- dnę moczanową,
- zapalenie stawów w przebiegu krioglobulinemii,
- septyczne zapalenie stawów (SZS),
- neuropatie z ucisku,
- naciekanie stawów przez zmiany nowotworowe rozwijające się na kostnych powierzchniach stawowych.

Artropatia amyloidowa

W przebiegu MM amyloidoza łańcuchów lekkich może stać się przyczyną powstawania tzw. artropatii amyloidowej. Odnotowano, że zespół ten pojawia się nawet u około 15% populacji chorych na MM ze współistniejącą amyloidozą. W literaturze przedmiotu opisano pojedyncze przypadki, gdy artropatia amyloidowa stanowiła pierwszą manifestację MM. Podłożem morfologicznym artropatii amyloidowej jest odkładanie złogów amyloidu w elementach stawowych (chrząstka, tkanka synowialna, tkanka kostna). W obrazie klinicznym obserwowane są najczęściej przewlekłe zespoły bólowe dużych i małych stawów kończyn górnych i dolnych. Bywa, że ból i poszerzenie obrysu stawowego dotyczą tylko jednego stawu. W przypadku lokalizacji wielostawowych zmiany mogą wymagać różnicowania z chorobami zapalnymi stawów, w tym z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [Kato i wsp. 2008, de Ruiter i wsp. 1998].

Ustalenie rozpoznania jest możliwe przy zastosowaniu takich technik, jak tomografia komputerowa czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Uzyskane obrazy uwidaczniają złogi amyloidu w błonie maziowej i chrząstce stawowej [Krause i wsp. 1988]. Klasyczny radiogram uwidacznia poszerzenie szpar stawowych i najczęściej brak nadżerek na powierzchniach stawowych kości – w przeciwieństwie do RZS, kiedy to obserwujemy zwężenie szpar stawowych i cechy destrukcji kostnej [Leonard i wsp. 1985].

W przypadku MM w surowicy nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego, a laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego pozostają w zakresie wartości prawidłowych [Alpay i wsp. 2009].

Pomocne w diagnostyce okazuje się także badanie płynu stawowego (barwienie uzyskanego preparatu mikroskopowego czerwienią Kongo) [Gordon i wsp. 1973] albo biopsja błony maziowej stawu [Fujishima i wsp. 2003].

Dnawe zapalenie stawów

Dna moczanowa jest chorobą, w której duże stężenie kwasu moczowego doprowadza do powstawania i odkładania kryształów moczanów w stawach i tkankach pozastawowych. Wśród możliwych pozastawowych manifestacji klinicznych choroby znajduje się postać

związana z odkładaniem moczanów w tkankach miękkich i kościach lub nerkach, dająca objawy nefropatii moczanowej czy kamicy moczanowej [Halabe, Sperling 1994].

Do głównych mechanizmów rozwoju hiperurykemii i dny moczanowej w przebiegu MM zalicza się wzrost stężenia kwasu moczowego na skutek wzrostu metabolizmu zasad purynowych oraz redukcję wydalania kwasu moczowego, gdy pojawia się niewydolność nerek. Choroba zatem ma najczęściej charakter wtórny [Talamo i wsp. 2010].

Dnawe zapalenie stawów jako ostra manifestacja dny moczanowej jest przyczyną silnego bólu, który lokalizuje się najczęściej w stawach kończyn dolnych. Zapalenie dotyczy najczęściej jednego lub kilku stawów. Zmienione chorobowo stawy są bolesne, obrzęknięte i zaczerwienione. Leczenie ostrego napadu dny może nastręczać trudności z powodu ograniczonych możliwości terapeutycznych. Trzeba dodać, że trudności te pojawiają się również podczas farmakoterapii w okresie międzynapadowym. Stosowanie kolchicyny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w celu opanowania ostrych objawów jest względnie przeciwwskazane z powodu potencjalnej nefrotoksyczności. W przypadku kolchicyny obserwujemy zmiany farmakokinetyki oraz interakcje z innymi lekami, w tym z cyklosporyną, antagonistami kanału wapniowego, ketokonazolem i itrakonazolem. Wobec tego NLPZ należy podawać tylko w szczególnych sytuacjach i w możliwie najmniejszych dawkach. Leczenie steroidami chorych na MM i współistniejącą zaawansowaną chorobę nerek może stanowić jedyną alternatywę dla wymienionych wcześniej preparatów. Jednakże w każdym przypadku obowiązują nefarmakologiczne sposoby leczenia, m.in. unieruchomienie stawu oraz zabiegi miejscowej krioterapii.

W przypadku hiperurykemii w przebiegu zespołu rozpadu guza nagły wzrost stężenia kwasu moczowego może doprowadzić do ostrej nefropatii moczanowej i następowej niewydolności nerek. Wykazano, że stosowanie w takich przypadkach rasburykazy skuteczniej od allopurynolu zmniejsza stężenie kwasu moczowego, a ponadto skraca długość pobytu chorych na oddziałach intensywnej terapii [Eaddy i wsp. 2010]. Rasburykaza jest rekombinowanym inhibitorem oksydazy moczanowej. Enzym katalizuje utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, dobrze rozpuszczalnej w wodzie i łatwo wydalanej z moczem [Holdsworth, Nguyen 2003].

W leczeniu dny moczanowej w okresie międzynapadowym zalecane jest stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej (allopurynolu, febuksostatu). Ten pierwszy wymaga modyfikacji dawki w zależności od klirensu kreatyniny i powoduje liczne działania niepożądane. Drugi z wymienionych (zarejestrowany przez Food and Drug Administration i European Medicines Agency, lecz niedostępny na polskim rynku) jest metabolizowany głównie w wątrobie i w około 50% zostaje wydalony z moczem w formie niezmienionej lub w postaci aktywnego metabolitu. Lek ten może być bezpiecznie stosowany w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby i przewlekłej choroby nerek (stadia I–III).

Nie należy zapominać o takich lekach, jak losartan i fenofibrat, także obniżających stężenie kwasu moczowego. Mogą one być wykorzystane w leczeniu wspomagającym chorych na MM ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią [Schlesinger i wsp. 2009].

Zapalenie stawów w przebiegu krioglobulinemii

Zespół objawów określany mianem krioglobulinemii jest rzadkim powikłaniem MM. U prawie wszystkich pacjentów jest to krioglobulinemia typu I. W precypitatach stwierdza się wówczas immunoglobuliny jednej klasy i jednego typu.

W trakcie choroby może dojść do zapalenia naczyń krwionośnych na skutek odkładania się w ich ścianach kompleksów immunologicznych, aktywacji układu dopełniacza oraz chemotaksji leukocytów i komórek zapalnych, uwalniających cytokiny prozapalne. W razie oziębienia lub spowolnienia przepływu krwi następuje spontaniczna krystalizacja immunoglobulin lub tylko łańcuchów lekkich immunoglobulin. W takiej sytuacji wewnątrznacyniowe kryształy uszkodzają śródbłonek naczyń i zapoczątkowują kaskadę krzepnięcia z następowym niedokrwieniem w obrębie chorobowo zmienionego naczynia. W obrazie zespołu krioglobulinemii przebiegającej z zapaleniem naczyń dochodzi do niedokrwienia kończyn, szybko postępującej niewydolności nerek, artropatii, obwodowej neuropatii, plamicy i owrzodzeń skórnych [Vacula i wsp. 2010].

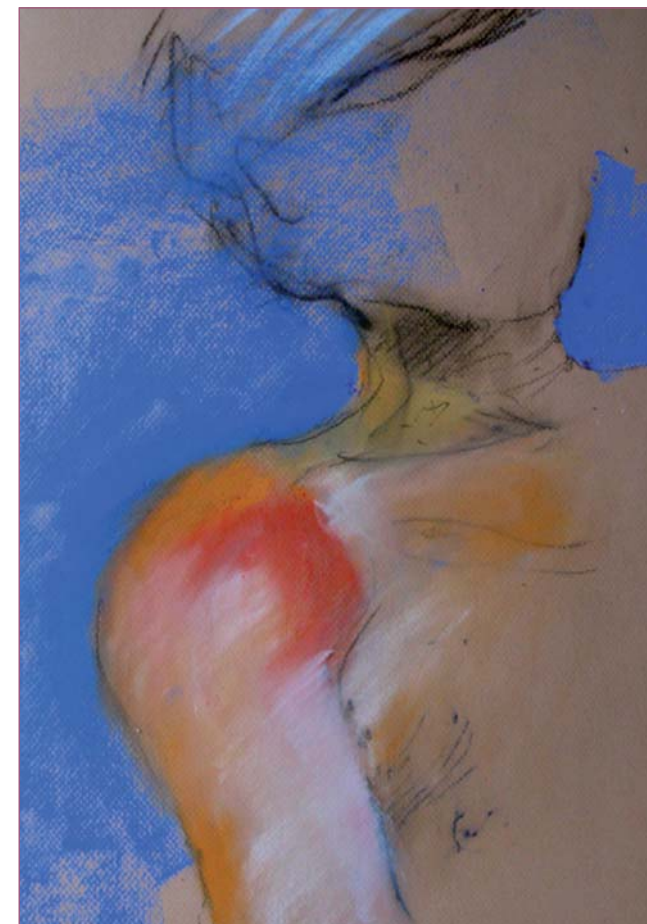
Dolegliwości ze strony stawów w przebiegu krioglobulinemii towarzyszącej MM to przede wszystkim artralgie (<5% pacjentów) oraz bardzo rzadko zapalenie stawów. Przyczyną zapalenia wielostawowego może być krystalizacja krioglobulin w jamie stawu lub tkance synowialnej oraz w tkankach okołostawowych. W płynie stawowym odnajdywano krioglobuliny tworzące kryształy niedwójłomne lub słabo dwójłomne o kształcie rombu. Ten typ zapalenia stawów dobrze reaguje na leczenie steroidami przyjmowanymi dostawowo lub ogólnoustrojowo [Langlands i wsp. 1980, Rodriguez-Paez i wsp. 2009]. Terapia za pomocą cyklofosfamid, azatiopryny, steroidów, plazmaferezy oraz aktywne leczenie choroby podstawowej (tj. MM) często nie przynoszą stabilizacji stanu pacjenta. Podejmuje się próby leczenia MM przeciwciałami monoklonalnymi: anti-CD20 (rytuk-symab) i anti-CD52 (alemtuzumab) [Chu i wsp. 2007].

Septyczne zapalenie stawów

Septyczne zapalenie stawów (SZS) należy do stanów, kiedy chory wymaga pilnej pomocy ze strony reumatologa i ortopedy. Raptownie postępujące zniszczenie stawu może być powstrzymane tylko szybką i skuteczną interwencją. Dla lekarza niebędącego reumatologiem czy ortopedą istotne jest, by pamiętać, że SZS przebiega z obrzękiem, ociepleniem i zaczerwienieniem stawu (ryc. 8.1). Pacjent opisuje swoje dolegliwości jako bardzo ciężkie. U chorych w starszym wieku oraz u tych, którzy są poddawani leczeniu immunosupresyjnemu, mogą nie występować objawy ogólne i zaczerwienienie stawu. Pośród patogenów wywołujących SZS u chorych na MM zidentyfikowano między innymi: *Moraxella canis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* [Kalambokis i wsp. 2009, Ottaviani i wsp. 2009, Ruiz i wsp. 1998, Gómez-Rodríguez i wsp. 1993, Sumrall i wsp. 2008, Everts i wsp. 2010].

Co ciekawe, tylko u około 40–50% chorych na SZS leukocytoza w płynie stawowym wynosi ponad 100 000/mm³, zatem obecność leukocytozy na poziomie 30 000/mm³ nie wyklucza infekcji [West 2002].

Na algorytm postępowania diagnostycznego składa się charakterystyczny obraz kliniczny wraz z wysokimi wskaźnikami stanu zapalnego, leukocytozą, dodatnimi posiewami krwi (w około 50% SZS dodatnie) i płynu stawowego. Za każdym razem obowiązuje jednak wykonanie badań obrazowych (RTG, tomografii komputerowej lub obrazowania stawu metodą rezonansu magnetycznego) w celu wykluczenia zapalenia szpiku kostnego w przyległych strukturach kostnych. Postępowaniem z wyboru pozostaje antybiotykoterapia oraz drenaż stawu, stosowany w większości przypadków SZS. Przy zakażeniu drogą krwiopochodną konieczne jest pilne ustalenie pierwotnego ogniska infekcji.



Ryc. 8.1. Septyczne zapalenie stawu barkowego (dzięki uprzejmości autora: dra arch. Krzysztofa Ludwina)



Ryc. 8.2. Zakres parestezji w przebiegu zespołu cieśni nadgarstka

Zespoły z ucisku nerwów obwodowych

U chorych na MM objawy zespołu cieśni nadgarstka (ZCN) występują częściej niż w populacji ogólnej [Prokaeva i wsp. 2007, Kyle i wsp. 1989, Fenves i wsp. 1986]. Dolegliwości te nie są przyczyną niepełnosprawności, lecz powodują miejscowy zespół bólowy, pogarszają jakość życia pacjenta, zaburzają sen i skutkują dysfunkcjami ręki.

Podłożem morfologicznym ZCN jest ucisk nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka. W przebiegu choroby dochodzi do zaburzenia funkcji czuciowej i ruchowej nerwu pośrodkowego. Do najważniejszych objawów choroby należą: charakterystyczne nocne cierpienie palców rąk od I do IV, dodatnie próby prowokacyjne, obrzęk części grzbietowej dłoni oraz – w dalszym przebiegu – zanik mięśni kłębu. W wątpliwych przypadkach celowe jest wykonanie ultrasonografii kanału nadgarstka z pomiarem pola powierzchni nerwu pośrodkowego na wysokości wejścia do kanału nadgarstka, oceną spłaszczenia nerwu w kanale nadgarstka i przesunięcia troczka zginaczy [Buchberger i wsp. 1992, Ciechomska i wsp. 2005]. „Złotym standardem” diagnostyki pozostaje elektromiografia. Zakres parestezji obejmujący dłoniową część ręki przedstawiono na ryc. 8.2.

Leczenie przyczynowe ZCN polega na operacyjnym nacięciu troczka zginaczy i odbarczeniu nerwu pośrodkowego.

Naciekanie stawu przez komórki szpiczakowe

Do rzadkich przyczyn artropatii zaliczyć można naciekanie stawu przez zmiany szpiczakowe zlokalizowane w tkankach okołostawowych. W literaturze przedmiotu opisywane są przypadki wykrywania nieprawidłowych plazmacytów w tkankach okołostawowych jeszcze wcześniej niż we krwi obwodowej chorych na MM [Roux i wsp. 1996].

PODSUMOWANIE

Zmiany zapalne lub przeciążeniowe w układzie kostno-stawowym nie powodują skrócenia czasu przeżycia chorych na MM, mogą jednak skutkować niepełnosprawnością i znacznym obniżeniem jakości życia zależnej od zdrowia. Zmiany związane z rozwojem osteoporozy, jej patomechanizmami i przebiegiem są obecnie dość dobrze poznane. Z kolei zmiany w obrębie stawów, związane z zaburzeniem metabolizmu kwasu moczowego, krioglobulinemią, obecnością artropatii amyloidowej czy SZS, wymagają podjęcia specjalistycznego leczenia w ośrodku reumatologicznym wyposażonym w odpowiednie zaplecze diagnostyczne. Diagnostyka dolegliwości ze strony układu ruchu oraz ich opanowanie u chorych na MM bywają utrudnione z uwagi na ewentualne współistnienie choroby nerek oraz prowadzenie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza SZS oraz zapalenia stawów w przebiegu dny moczowej. Optymalna terapia choroby podstawowej (MM) daje największe szanse na osiągnięcie i utrzymanie poprawy oraz zapobiega nawrotom zmian chorobowych w układzie ruchu.

Piśmiennictwo

- Alpay N., Artim-Esen B., Kamali S. i wsp. *Amyloid arthropathy mimicking seronegative rheumatoid arthritis in multiple myeloma: case reports and review of the literature*. *Amyloid* 2009; 16: 226–231.
- Buchberger W., Judmaier W., Birbamer G. i wsp. *Carpal tunnel syndrome: diagnosis with high-resolution sonography*. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 793–798.
- Chu D., Stevens M., Gladstone D.E. *Severe, refractory, non-malignant type I cryoglobulinemia treated with alemtuzumab*. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1173–1175.
- Ciechomska A., Tomczykiewicz K., Bacht A. i wsp. *Should ultrasonography be the method of choice when diagnosing carpal tunnel syndrome? European League Against Rheumatism (EULAR) 2005 Annual Meeting*. de Ruiter E.A., Ronday H.K., Markusse H.M. *Amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis*. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 409–411.
- Eaddy M., Seal B., Tangirala M. i wsp. *Economic comparison of rasburicase and allopurinol for treatment of tumor lysis syndrome in pediatric patients*. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 2110–2114.
- Everts R.J., Speers D., George S.T. i wsp. *Neisseria lactamica arthritis and septicemia complicating myeloma*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2318.
- Fenves A.Z., Emmett M., White M.G. i wsp. *Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 130–134.
- Fujishima M., Komatsuda A., Imai H. i wsp. *Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgD-kappa multiple myeloma*. *Intern Med* 2003; 42: 121–124.
- Gómez-Rodríguez N., Formigo E., Ferreira J.L., Pérez-Muñoz M. *Oligoarthritis and tenosynovitis caused by Haemophilus influenzae in a patient with myeloma*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 341–342.
- Gordon D.A., Pruzanski W., Ogryzlo M.A. *Synovial fluid examination for the diagnosis of amyloidosis*. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 428–430.
- Halabe A., Sperling O. *Uric acid nephrolithiasis*. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 424–431.
- Holdsworth M.T., Nguyen P. *Role of i.v. allopurinol and rasburicase in tumor lysis syndrome*. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2213–2222.
- Kalambokis G.N., Christou L., Tsianos E.V. *Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection*. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 375–383.
- Katoh N., Tazawa K. i wsp. *Systemic AL amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis*. *Intern Med* 2008; 47: 1133–1138.
- Krause E., Argiles A., Bataille R. i wsp. *Synovial amyloidosis disclosing myeloma. Clinical, arthroscopic and immunochemical aspects*. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988; 55: 689–692.
- Kyle R.A., Eilers S.G., Linscheid R.L., Gaffey T.A. *Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Natural history of 124 cases*. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 393–397.
- Langlands D., Dawkins R., Matz I. *Arthritis associated with a crystallizing cryoprecipitable IgG paraprotein*. *Am J Med* 1980; 68: 461–465.
- Landgren O., Zhang Y., Zahm S.H. i wsp. *Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2342.
- Leonard P.A., Clegg D.O., Lee R.G. *Erosive arthritis in a patient with amyloid arthropathy*. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 212–217.
- Lipton A. *Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy*. *Semin Oncol* 2010; 37 (suppl. 2): S15–S29.
- Ottaviani S., Kemiche F., Thibault M. i wsp. *Polyarticular septic arthritis due to Moraxella canis revealing multiple myeloma*. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 319–320.
- Prokaeva T., Spencer B., Kaut M. i wsp. *Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival*. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3858–3868.
- Rodriguez-Paez A.C., Seetharaman M., Brent L.H. *Cryoglobulin crystal arthropathy in a patient with multiple myeloma*. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 238–240.
- Roux S., Ferman J.P., Brechignac S., Mariette X. i wsp. *Tumoral joint involvement in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinaemia – report of 4 cases*. *J Rheumatol* 1996; 23: 2175–2178.
- Ruiz Martín J.M., Javaloyas de Morlius M., Admetlla Falgueras M. *Septic arthritis caused by S. pneumoniae. Report of 2 cases with unusual location*. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 596–597.
- Schlesinger N., Dalbeth N., Perez-Ruiz F. *Gout – what are the treatment options? Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1319–1328.
- Sterling W. *Rheumatology secrets*. 2nd ed., Philadelphia 2002.
- Sumrall A., Muzny C., Bell J., Dreiling B. *Pneumococcal septic arthritis as the initial presentation of multiple myeloma*. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 82–83.

Talamo G., Farooq U., Zangari M. i wsp. *Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 464–468.

Vacula I., Ambrózy E., Makovník M. i wsp. *Cryoglobulinemia manifested by gangraene of almost all fingers and toes*. Int Angiol 2010; 29: 560–564.

9

Dorota Cibor, Tomasz Mach

Powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii

Side-effects of long-term corticotherapy

Streszczenie

Glikokortykosteroidy (GKS) – z uwagi na bardzo szerokie spektrum działania – są jednymi z najczęściej stosowanych w leczeniu preparatów. Od lat są także istotnym elementem leczenia chorych na nowotwory hematologiczne, w tym szpiczaka mnogiego, ze względu na działanie indukujące apoptozę limfocytów. Terapia GKS może prowadzić do wystąpienia powikłań, na co wpływ ma dawka i rodzaj preparatu, czas stosowania oraz choroby współistniejące. Przyjmuje się, że bardzo krótka terapia GKS, nieprzekraczająca tygodnia, nie niesie zazwyczaj z sobą ryzyka poważnych powikłań. Sporadycznie opisywane przypadki obejmują: zachorowania na półpasiec, wahania nastroju i reakcje psychotyczne. Z kolei w trakcie terapii nieprzekraczającej dwóch miesięcy można obserwować powikłania skórne, zaburzenia elektrolitowe, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemię, zapalenie trzustki, zaburzenia hematologiczne i immunologiczne. Wystąpienie zmian trądzikowych, tendencja do wylewów podskórnych, zwiększenie masy ciała, osteoporoza, aseptyczna martwica stawów, niewydolność nadnerczy, hiperlipidemia, zmiany oczne, a u dzieci zahamowanie wzrostu wiążą się z długotrwałym stosowaniem GKS (>90 dni). Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi u chorych, zwłaszcza w podeszłym wieku, leczonych deksametazonem są: zakażenia bakteryjne i grzybicze, hiperglikemia, reakcje psychotyczne, nadciśnienie tętnicze oraz zatrzymywanie wody w ustroju.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, glikokortykosteroidy, powikłania

Abstract

Due to a wide range of physiological effects glucocorticoids are one of the most used medications. Since many years, owing to their ability to induce apoptosis in lymphocytes, they have become also a significant element in the treatment of hematological malignancies, including multiple myeloma. Glucocorticoids therapy may lead to many complications, that depend on dose and kind of glucocorticoids, duration of treatment and occurrence of concomitant diseases. Shorter than one-week therapy with glucocorticoids usually does not result in serious adverse events. Rarely may occur herpes-zoster infections, mood swings and psychotic reactions. Glucocorticoids therapy lasting shorter than 2 months may be associated with skin changes, electrolytes disorders, arterial hypertension, hyperglycemia, pancreatitis, hematological and immunological disorders. Acne, skin bruising, weight gain, osteoporosis, aseptic joints necrosis, adrenal glands insufficiency, hyperlipidemia, cataracts and in children growth retardation correlate with longer duration (> 90 days) of glucocorticoids use. The most common complications of dexamethasone treatment observed especially in patients in elderly are: bacterial and fungal infections, hyperglycemia, psychotic reactions, arterial hypertension and fluid retention.

Key words: multiple myeloma, glucocorticoids, complications

MECHANIZM DZIAŁANIA I ZASTOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Glikokortykosterydy są hormonami wydzielanymi w dobowym rytmie przez korę nadnerczy. Transportowane są wraz z białkiem – transkortyną, do komórek akceptorowych tkanki docelowej, gdzie uwolniony lipofilny hormon w wyniku dyfuzji przenika do cytozolu i łączy się z odpowiednim receptorem. W konsekwencji dochodzi do translokacji cytozolowego kompleksu receptor–hormon do jądra komórkowego. W wyniku wiązania ze swoistym fragmentem nici DNA następuje aktywacja polimerazy RNA, proces transkrypcji swoistych genów w komórkach docelowych [Piper i wsp. 1991]. Liczba bezpośrednio regulowanych przez receptor kortykosterydowy genów w pojedynczej komórce wynosi 10–100. Natomiast wiele genów jest regulowanych pośrednio przez interakcję pomiędzy receptorem a czynnikami transkrypcyjnymi. Obecność receptorów kortykosterydowych stwierdza się w większości komórek [Derendorf i wsp. 1998].

W zakresie gospodarki węglowodanowej fizjologiczne działanie glikokortykosterydów polega na pobudzaniu glukoneogenezy w wątrobie, nasilaniu syntezy glikogenu w wątrobie, zmniejszaniu zużycia glukozy w tkankach obwodowych (mięśniowej, tłuszczowej, chłonnej i łącznej). W zakresie gospodarki białkowej pobudzają one rozpad białek w tkankach obwodowych (głównie mięśniach) i syntezę białek w wątrobie. Ich wpływ na gospodarkę tłuszczową obejmuje pobudzanie rozpadu tłuszczów oraz pośredni udział w rozwoju otyłości, głównie typu centralnego, poprzez wzmacnianie łaknienia. Glikokortykosterydy zwiększają wchłanianie zwrotne sodu i wody w cewkach nerkowych oraz wydalanie potasu. Ponadto nasilają apoptozę limfocytów T, hamują migrację leukocytów do ognisk zapalenia, zmniejszają wytwarzanie cytokin prozapalnych i innych mediatorów zapalenia, hamują aktywność fosfolipazy A₂, hamują proliferację limfocytów T i B [Szczeklik i wsp. 2010].

Tymczasem glikokortykosteroidy (GKS) – z uwagi na bardzo szerokie spektrum działania – należą do najczęściej stosowanych w leczeniu preparatów. Po raz pierwszy zostały wprowadzone do terapii w latach 50. XX wieku przez dra Philipa Hencha [McDonough i wsp. 2008]. Ich zastosowanie obecnie obejmuje cztery podstawowe zakresy działania: przeciwalergiczne, przeciwzapalne, immunosupresyjne oraz regulację gospodarki węglowodanowej, białkowej, lipidowej i wodno-elektrolitowej ustroju.

Glikokortykosteroidy takie jak deksametazon, prednizon i prednizolon biorą udział w odpowiedzi immunologicznej, metabolizmie, wzroście komórek i ich proliferacji. Indukują apoptozę i od wielu lat stanowią istotny element terapii wielu nowotworów hematologicznych, w tym szpiczaka mnogiego (MM – *multiple myeloma*) [Fukui i wsp. 2009]. Indukowaną przez GKS apoptozę dzieli się na trzy fazy: początkową, która obejmuje aktywację receptorów glikokortykosterydowych i poprzez to wpływ na transkrypcję genów; fazę decyzyjną, w której zaangażowane są czynniki zarówno stymulujące przeżycie komórek (np. interleukiny 2, 4, 6, 9, 15, insulinopodobny czynnik wzrostu itd.), jak i czynniki stymulujące apoptozę na poziomie mitochondriów, oraz

fazę wykonawczą, w której dochodzi do aktywacji kaspaz i endonukleaz [Frankfurt, Rosen 2004, Distelhorst 2002]. Stwierdzono, że bezpośrednia interakcja pomiędzy receptorem glikokortykosterydowym a czynnikami transkrypcji, NF- κ B i AP-1, jest przyczyną wywołanej przez GKS apoptozy. Wydaje się jednak, że poza zahamowaniem NF- κ B i AP-1 istnieją jeszcze inne, dotychczas niezidentyfikowane czynniki transkrypcji [Greenstein i wsp. 2002].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Rodzaje działań niepożądanych glikokortykosteroidów

Szacuje się, że około 1–3% dorosłych przez długi czas przyjmuje GKS [McDonough i wsp. 2008]. Długotrwałe ich zastosowanie obarczone jest poważnym ryzykiem wystąpienia wielu istotnych powikłań dotyczących większości narządów i układów [Fardet i wsp. 2007].

W związku z wpływem GKS na **metabolizm** może dojść do wzrostu glikemii, obserwowanego u około 10–20% leczonych, jednakże cukrzycę *de novo* rozpoznaje się stosunkowo rzadko [Dziurla, Buttgereit 2008]. Czynniki zwiększającymi ryzyko tego powikłania są: duża dawka GKS, starszy wiek chorego, zwiększona masa ciała oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy [Buchman 2001]. U osób z rozpoznaną cukrzycą przyjmowanie GKS często wpływa na wzrost glikemii.

Innym zaburzeniem jest dyslipidemia, a zwłaszcza hipertriglicerydemia [Dziurla, Buttgereit 2008, Buchman 2001, Dziedziczko 2004, Hoes i wsp. 2009, Ciccone i wsp. 2008].

Wystąpienie hipokalemii jest związane z działaniem mineralokortykoidowym GKS (hydrokortyzonu, prednizonu, metyloprednizonu). Efektu tego pozbawiony jest jedynie deksametazon [Buchman 2001].

Do typowych powikłań **skórnych** przewlekłej kortykoterapii należą: zmiany trądzikowe, rozstępy, ścieńczenie skóry i zanik błon śluzowych, wybroczyny i wylewy podskórne, wzmożona potliwość, nadmierne owłosienie, utrudnione gojenie się ran. Zmiany skórne i nadmierny przyrost masy ciała są uważane przez pacjentów za najbardziej stresujące i przykre działania niepożądane stosowania GKS, zwłaszcza u kobiet i osób młodych [McDonough i wsp. 2008]. Z wyjątkiem rozstępów pozostałe zmiany skórne ustępują po zakończeniu kortykoterapii [Buchman 2001].

Długotrwałe stosowanie GKS może – w zakresie **układu nerwowego i stanu psychicznego** – prowadzić u około 5% pacjentów do: depresji, zaburzeń nastroju, zawrotów i bólów głowy, bezsenności, zaburzeń pamięci u osób starszych [McDonough i wsp. 2008, Buchman 2001].

Reakcje psychotyczne występują zazwyczaj w ciągu pierwszych pięciu dni stosowania GKS w dawce odpowiadającej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę. Demencja i zaburzenia koncentracji mogą się utrzymywać nawet po wycofaniu GKS [Buchman 2001].

Oddziaływanie GKS na **układ ruchu** prowadzi do zmniejszenia absorpcji jonów wapnia, zwiększenia sekrecji jonów wapnia z moczem, wzrostu aktywności osteoklastów, zwiększenia apoptozy osteoblastów, zmniejszenia ich aktywności (co aktualnie uznawane

Endokrynologiczne

- zaburzenia miesiączkowania
- hipogonadyzm
- zanik i niewydolność kory nadnerczy

Gastrologiczne

- wrzody żołądka (przy terapii skojarzonej GKS + NLPZ)
- dolegliwości dyspeptyczne

Kardiologiczne

- wzrost ciśnienia tętniczego
- powikłania zakrzepowo-zatorowe
- rozwój miażdżycy

Metaboliczne

- zwiększenie glikemii, cukrzyca
- hiperlipidemia
- rozwój otyłości typu Cushinga
- zatrzymywanie wody i jonów sodu w organizmie, obrzęki, hipokaliemia

Mięśniowo-kostne

- osłabienie siły mięśni, miopatia
- redukcja szczytowej masy kostnej
- zmniejszenie mineralnej gęstości kości
- osteoporoza
- patologiczne złamania
- jałowa martwica głowy kości ramiennej lub udowej
- zahamowanie wzrostu u dzieci

Neuropsychiatryczne

- depresja jatrogenna
- zaburzenia nastroju pod postacią skłonności do poirytowania i agresji
- euforyczny nastrój, nadmierna aktywność, epizody manii
- zawroty i bóle głowy
- bezsenność
- zaburzenia pamięci u osób starszych

Skórne

- zmiany trądzikowe
- rozstępy
- ścieńczenie skóry (aż do jej zaniku)
- zanik błon śluzowych
- wybroczyny i wylewy podskórne
- wzmożona potliwość
- nadmierne owłosienie
- utrudnione gojenie się ran

Pozostałe powikłania

- upośledzenie odporności
- infekcje oportunistyczne
- kandydoza jamy ustnej
- jaskra i zaćma
- rzadsze uzębienie

Tab. 9.1. Powikłania przewlekłej kortykosteroidoterapii

jest za główną przyczynę powikłań kostnych), zmniejszenia produkcji hormonów płciowych oraz spadku masy mięśniowej [Dziedziczko 2004, Dore 2010]. W konsekwencji dochodzi do: osłabienia siły mięśni, miopatii i zmniejszenia mineralnej gęstości kości (*body mass density* – BMD) u 40–60% chorych, osteoporozy i patologicznych złamań u 16–67%, rzadko – do aseptycznej martwicy głowy kości ramiennej lub udowej (po minimum 4–6 miesiącach przewlekłego stosowania GKS).

Miopatia przyjmuje dwie formy: ostrą i przewlekłą. Ostra związana może być z hipokalemią i bezpośrednim działaniem GKS na mięśnie, zarówno proksymalne, jak i dystalne kończyny; we krwi obserwuje się zwykle wzrost stężenia fosfokinazy kreatyniny. Forma przewlekła dotyczy zazwyczaj proksymalnych grup mięśniowych, a stężenie fosfokinazy kreatyniny nie ulega zwiększeniu. Diagnostycznym potwierdzeniem jest biopsja mięśniowa [Buchman 2001].

Szacuje się, że u około 50% chorych stosujących długotrwale (ponad 6 miesięcy) GKS dojdzie do rozwoju wtórnej osteoporozy [McDonough i wsp. 2008]. Największą utratę masy kostnej obserwuje się przy stosowaniu GKS w ciągu 6–12 miesięcy, po czym dochodzi do dalszego powolnego, ale stałego ubytku w przypadku kontynuacji terapii [Dore 2010]. Bardziej narażone na powikłania są osoby do 15. i po 50. roku życia, a zwłaszcza po 65. roku życia, a także kobiety po menopauzie [Dziedziczko 2004]. Należy podkreślić, że już tak niewielka dawka prednizonu jak 2,5 mg/d może przy dłuższym stosowaniu spowodować znaczący ubytek BMD, zwłaszcza u osób starszych [Ishizuka i wsp. 2002]. Natomiast zastosowanie dużej dawki GKS już po dwóch miesiącach prowadzi do zmniejszenia BMD [McDonough i wsp. 2008]. Następny wzrost ryzyka złamań koreluje z dawką GKS i czasem ich stosowania [Dore 2010]. Szczególnie narażone na złamanie są kości gąbczaste; kręgi, żebra, mostek, biodra. U osób otrzymujących dawkę prednizonu większą niż 10 mg/d przez ponad 90 dni następuje 7-krotny wzrost ryzyka złamań biodra i 17-krotny wzrost ryzyka złamań kręgów w stosunku do osób nieleczonych w ten sposób [McDonough i wsp. 2008]. Ryzyko złamań znacząco zaczyna się zmniejszać trzy miesiące po zakończeniu terapii GKS. W razie ekspozycji na łączną dawkę GKS odpowiadającą mniej niż 1 g prednizonu po 6 miesiącach ryzyko złamań zrównuje się z ryzykiem wyjściowym, natomiast w przypadku narażenia na większą łączną dawkę GKS dopiero po upływie około 15–25 miesięcy ryzyko względne złamań zrównuje się z ryzykiem wyjściowym [McDonough i wsp. 2008, van Staa i wsp. 2002].

W zakresie **układu krążenia** długotrwała kortykoterapia prowadzi do: wzrostu ciśnienia tętniczego (kilkanaście procent pacjentów; średni wzrost ciśnienia skurczowego wynosi około 15 mm Hg), powikłań zakrzepowo-zatorowych, rozwoju miażdżycy [Buchman 2001].

Działania niepożądane GKS na czynność **układu endokrynnego** obejmują: zaburzenia miesiączkowania, hipogonadyzm, zanik i niewydolność kory nadnerczy. Niewydolność kory nadnerczy prawdopodobnie nie występuje przy stosowaniu GKS krócej niż przez tydzień. U około 70% chorych po zakończeniu kortykoterapii w ciągu miesiąca czynność nadnerczy powraca do normy [Buchman 2001].

W obrębie **układu pokarmowego** kortykoterapia może prowadzić do wystąpienia choroby wrzodowej żołądka, jednakże ze zwiększeniem ryzyka mamy do czynienia jedynie przy łącznym zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [Peura 2004, Peng, Duggan 2005, Yuan i wsp. 2009, Rodriguez, Hernandez-Diaz 2001]. Przyjmowanie NLPZ zwiększa częstość choroby wrzodowej kilkakrotnie (2–4 razy), natomiast ryzyko względne rozwoju wrzodu podczas stosowania jedynie GKS wynosi 1,1.

W trakcie skojarzonej terapii GKS i NLPZ dochodzi do potencjalizacji ryzyka i względne ryzyko wzrasta do 14,6. W ostatnim okresie wiele badań poświęcono długotrwałemu stosowaniu NLPZ. Wykazano, że jednym z czynników zwiększających ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest łączne przyjmowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego i GKS [Laine 2006, Kusonoki i wsp. 2007]. Co ciekawe, chociaż opublikowano wyniki licznych badań, to przeprowadzone przez lekarzy ankiety pokazują, że wielu z nich uważa, iż GKS same w sobie mają wpływ na rozwój wrzodów, i zaleca chorym stałe leczenie przeciwwydzielnicze [Martinek i wsp. 2010].

Kortykoterapia może prowadzić także do: wystąpienia dolegliwości dyspeptycznych i zapalenia trzustki (prawdopodobny związek) [Buchman 2001, Underwood, Frye 1993, Makins, Ballinger 2003], stłuszczenia wątroby (prawdopodobnie związane z hiperglikemią) i choroby refluksowej przełyku [Buchman 2001, Lazenby i wsp. 2002, Cheng i wsp. 2009].

Inne opisywane działania niepożądane GKS obejmują: upośledzenie odporności, infekcje oportunistyczne, kandydozę jamy ustnej, jaskrę i zaćmę oraz rzadsze uzębienie [Walsh i wsp. 2001]. W badaniu przeprowadzonym w Mayo Clinic stwierdzono, że ryzyko względne hospitalizacji z powodu infekcji przy zastosowaniu GKS wzrasta i wynosi 2,2, przy czym największe jest w ciągu pierwszych 90 dni leczenia (2,99) [McDonough i wsp. 2008]. Przyjmowanie GKS prowadzi do wzrostu liczby leukocytów we krwi do około 14 000–20 000/mm³, która ulega normalizacji po około tygodniu od zaprzestania stosowania GKS [Buchman 2001].

Glikokortykosteroidy podwyższają także ciśnienie wewnątrzgałkowe. Zwiększonym ryzykiem rozwoju jaskry obarczone są zwłaszcza osoby po 40. roku życia, z cukrzycą, miopią i wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry. Po przerwaniu terapii GKS w ciągu 2–4 tygodni dochodzi typowo do normalizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego, aczkolwiek donoszono też o przypadkach nieodwracalnych [Buchman 2001]. Z kolei ryzyko podtorebkowej zaćmy zwiększa się po stosowaniu co najmniej przez rok GKS będącego ekwiwalentem dawki prednizonu 10 mg/d [Buchman 2001].

Częstość występowania działań niepożądanych glikokortykosteroidów

Częstość występowania poszczególnych powikłań kortykoterapii była oceniana w kilku badaniach. W jednym z nich u osób z chorobami autoimmunologicznymi leczonych długotrwale za pomocą GKS stwierdzono, że najczęściej dochodzi do wystąpienia hipercholesterolemii (66%), nadciśnienia tętniczego (62%), bezsenności (50%), hipertriglicydemii (44%) i zwiększonego łaknienia (38%). Nieco rzadziej obserwowano zwiększenie glikemii (18%), dolegliwości dyspeptyczne (16%), twarz cushingoidalną (13%) i kandydozę jamy ustnej (12%) [Nakajima i wsp. 2009]. W innym badaniu najczęściej obserwowano: lipodystrofię (63%), zaburzenia neuropsychiatryczne (52%), zmiany skórne (46%), zaburzenia miesiączkowania (39%), osłabienie siły mięśniowej (32%) oraz nadciśnienie tętnicze (9%) [Fardet i wsp. 2007]. Dokonana w 2009 roku metaanaliza wskazywała, że najczęściej pacjenci zgłaszali zaburzenia nastroju o niewielkim nasileniu, a następnie dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak dyspepsja i dysfagia. Autorzy zwracali jednak uwagę na to, że brakuje jasnych wytycznych co do oceny występowania działań niepożądanych, co może być przyczyną znacznej rozbieżności w wynikach badań [Hoes i wsp. 2009].

Stopień ryzyka pojawienia się poszczególnych powikłań kortykoterapii jest związany z następującymi czynnikami:

- dawka prednizonu: przyjmuje się, że dawka mała to <7,5 mg/d, średnia 7,5–30 g/d, duża >30 mg/d,
- rodzaj GKS (długo lub krótko działający),
- czas trwania leczenia (długotrwałe leczenie, >3 miesiące),
- choroby współistniejące.

Przyjmuje się, że bardzo krótka terapia GKS, nieprzekraczająca tygodnia, zazwyczaj nie niesie z sobą ryzyka poważnych powikłań. Sporadycznie opisywane przypadki obejmują: zachorowania na półpasiec, wahania nastroju i reakcje psychotyczne [Richards 2008]. Z kolei w trakcie terapii nieprzekraczającej dwóch miesięcy można obserwować powikłania skórne, zaburzenia elektrolitowe, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemię, zapalenie trzustki, zaburzenia hematologiczne i immunologiczne [Buchman 2001]. Wystąpienie zmian trądzikowych, tendencja do wylewów podskórnych, zwiększenie masy ciała czy zaćma korelują ze stosowaniem GKS w małej dawce dłużej niż 90 dni [McDonough i wsp. 2008]. Tymczasem długotrwałe przyjmowanie GKS wiąże się z rozwojem: osteoporozy, aseptycznej martwicy stawów, niewydolności nadnerczy, hiperlipidemii, zmian ocznych oraz – u dzieci – z zahamowaniem wzrostu [Buchman 2001].

Profilaktyka działań niepożądanych glikokortykosteroidów

Podstawowa zasada stosowania GKS polega na podawaniu możliwie jak najniższej skutecznej dawki przez jak najkrótszy czas.

Profilaktyka powikłań ze strony układu kostnego polega na przyjmowaniu preparatów wapnia w dawce 1000–1500 mg/d (zapobieganie wtórnej nadczynności przytarczyc) oraz cholekalcyferolu 800–1000 j.m./d przez pacjentów, u których planuje się podać GKS dłużej niż przez dwa miesiące. Dodatkowo zaleca się zmianę stylu życia, w tym: zaprzestanie palenia papierosów, ograniczenie spożycia alkoholu i zwiększenie wysiłku fizycznego [Dore 2010]. W przypadku istnienia innych czynników ryzyka do rozważenia pozostaje uwzględnienie terapii skojarzonej bisfosfonianami [McDonough i wsp. 2008, Dore 2010, Kanis i wsp. 2007].

Według danych z dotychczasowych badań szacuje się, że u około 50% chorych długotrwałe leczonych GKS nie wykonuje się badań w kierunku osteoporozy, a tylko mniej niż 25% otrzymuje leczenie profilaktyczne [McDonough i wsp. 2008].

Według zaleceń European League Against Rheumatism przy zastosowaniu małych dawek GKS poza profilaktyką osteoporozy wskazana jest jedynie wstępna ocena glukozy na czczo i ocena ryzyka pod kątem jaskry [van der Goes i wsp. 2010].

Badania dotyczące powikłań kortykoterapii u chorych na szpiczaka mnogiego

Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi u chorych, zwłaszcza w podeszłym wieku, leczonych deksametazonem są: zakażenia bakteryjne i grzybicze (kandydoza jamy ustnej), hiperglikemia, psychotyczne reakcje, nadciśnienie tętnicze oraz zatrzymanie wody w ustroju [Ludwig i wsp. 2007].

W 2008 roku na podstawie 12 badań obejmujących 451 pacjentów oceniono częstość występowania działań niepożądanych terapii skojarzonej talidomidem i deksametazonem. Autorzy stwierdzili, że dołączenie deksametazonu zwiększa jedynie częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych [von Lilienfeld-Toal i wsp. 2008].

Podobnie w jednym z najnowszych badań porównujących leczenie lenalidomidem i deksametazonem w małej i dużej dawce wykazano, że najczęstszymi przyczynami zgonu były odpowiednio przy stosowaniu dużej i małej dawki deksametazonu: powikłania zakrzepowo-zatorowe (9% vs. 2%), zakażenia (7% vs. 3%), powikłania kardiologiczne (11% vs. 4%) [Rajkumar i wsp. 2010].

W innym badaniu u 488 pacjentów w wieku 65–75 lat niekwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami porównującym różne schematy leczenia stwierdzono, że w porównaniu z melfalanem i prednizonem terapia deksametazonem wiązała się z większym ryzykiem powikłań, takich jak: ciężkie bakteryjne zakażenia, krwotoki, cukrzyca, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia psychiatryczne [Facon i wsp. 2006].

Z kolei w przeprowadzonej w 2010 roku analizie powikłań leczenia chorych na MM zwrócono uwagę na częstsze występowanie 3.–4. stopnia infekcji u chorych leczonych dużymi dawkami deksametazonu [Gay, Palumbo 2010]. W związku z tym autorzy podkreślają, że wskazane jest stosowanie profilaktyki antybiotykowej w ciągu 2–3 pierwszych miesięcy chemioterapii, gdy istnieje zwiększone ryzyko zakażenia, a więc u chorych leczonych dużymi dawkami deksametazonu, osób starszych, z towarzyszącymi przewlekłymi chorobami, takimi jak: cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek itd. Podobnie jak w poprzedniej analizie, zwrócono uwagę na to, że leczenie deksametazonem zwiększa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Autorzy sugerują, że zastosowanie dużych dawek deksametazonu powinno być traktowane jako czynnik znacznego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, i zalecają zastosowanie profilaktyki w postaci heparyny drobnocząsteczkowej lub warfaryny [Gay, Palumbo 2010]. Zwracają uwagę również na grupę chorych z rozpoznaną cukrzycą, u których zastosowanie GKS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii. Dlatego w tej grupie zalecane jest stałe monitorowanie glikemii.

Podobne stanowisko w odniesieniu do profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych zajmują autorzy wytycznych dotyczących skojarzonego leczenia talidomidem, melfalanem i prednizonem [Palumbo i wsp. 2010]. Jako podstawowe czynniki ryzyka wymienionych powikłań przyjmują: duże dawki deksametazonu, przewlekłe choroby współistniejące, unieruchomienie, wcześniejszy wywiad w kierunku powikłań zakrzepowo-zatorowych, stosowanie erytropoetyny lub hormonalnej terapii zastępczej, leczenie antracykliną, obecność centralnego dostępu żylnego. Jeśli ryzyko powikłań jest małe, autorzy zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg na dobę przez cały okres leczenia i 30 dni po jego zakończeniu; jeżeli natomiast ryzyko to jest duże – podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce odpowiadającej 40 mg enoksaparyny na dobę przez okres 4–6 miesięcy.

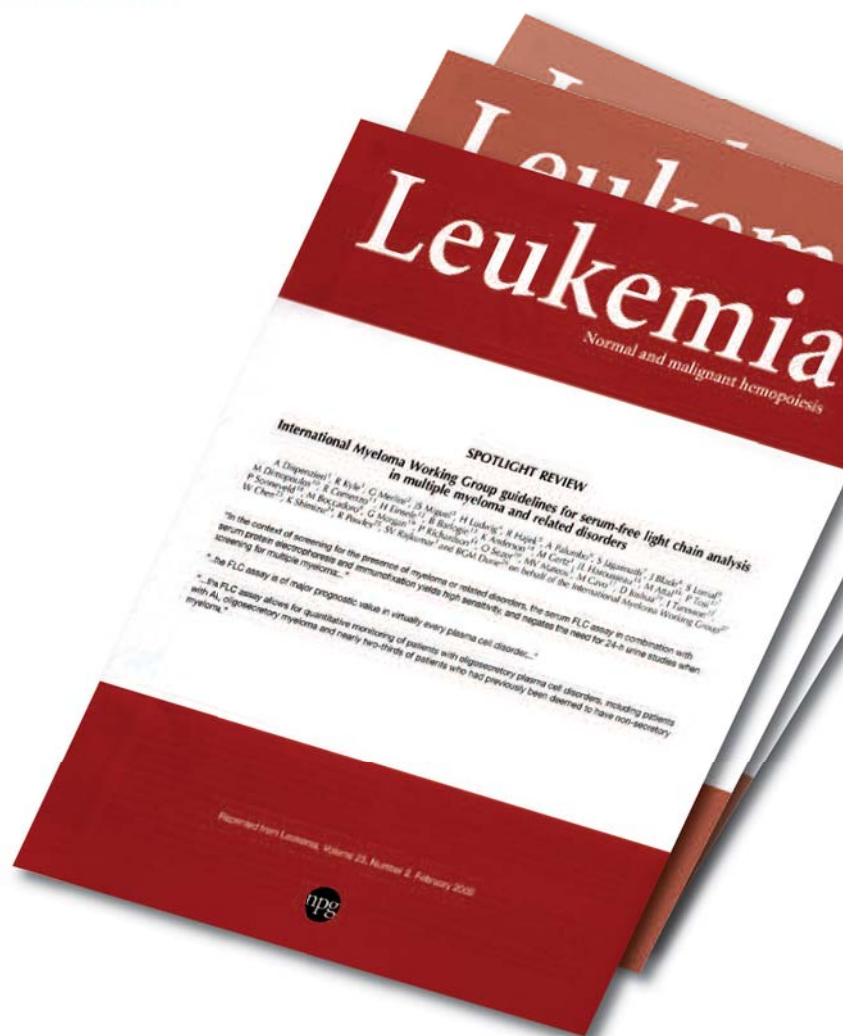
Piśmiennictwo

- Buchman A.L. *Side effects of corticosteroid therapy*. J Clin Gastroenterol 2001; 33: 289–294.
 Cheng J., Zhang X., Zhang W. i wsp. *Efficacy and safety of glucocorticosteroids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Nephrol 2009; 30: 315–322.
 Ciccone A., Beretta S., Brusaferrri F. i wsp. *Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD006264.

- Derendorf H., Hochhaus G., Meibohm B. i wsp. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 440–446.
- Distelhorst C.W. *Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis*. Cell Death and Differentiation 2002; 9: 6–19.
- Dore R.K. *How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis?* Clev Clin J Med 2010; 77: 762.
- Dziedziczko A. *Objawy uboczne leczenia astmy kortykosteroidami*. Przegl Alergol 2004; 1: 12–17.
- Dziurla R., Buttgeit F. *Glukokortikoide in der Rheumatologie*. Z Rheumatol 2008; 67: 583–591.
- Facon T., Mary J.Y., Pégourie B. i wsp. *Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy*. Blood 2006; 107: 1292–1298.
- Fardet L., Flahault A., Kettaneh A. i wsp. *Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion*. Br J Dermatol 2007; 157: 142–148.
- Fardet L., Kassar A., Cabane J., Flahault A. *Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention*. Drug Saf 2007; 30: 861–881.
- Frankfurt O., Rosen S.T. *Mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis in hematologic malignancies: updates*. Curr Opin Oncol 2004; 16: 553–563.
- Fukui T., Koda Y., Nishio K. i wsp. *Synergistic interactions between the synthetic retinoid tamibarotene and glucocorticoids in human myeloma cells*. Cancer Sci 2009; 100: 1137–1143.
- Gay F., Palumbo A. *Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma*. Med Oncol 2010; 27 (suppl. 1): 43–52.
- Greenstein S., Ghias K., Krett N.L., Rosen S.T. *Mechanisms of glucocorticoid-mediated Apoptosis in hematological malignancies*. Clin Cancer Res 2002; 8: 1681–1694.
- Hoes J.N., Jacobs J.W., Verstappen S.M. i wsp. *Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis*. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1833–1838.
- Ishizuka T., Yoshii A., Hisada T. i wsp. *Effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with persistent bronchial asthma*. Intern Med 2002; 41: 798–804.
- Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V. i wsp. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis*. Health Technol Assess 2007; 11: 1–231.
- Kasperlik-Zaluska A. *Glikokortykosteroidy*. W: Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Kraków 2010: 1155–1157.
- Kusunoki M., Miyake K., Sakamoto C. *Risk factors and comorbidities for NSAID associated ulcer*. Nippon Rinscho 2007; 65: 1781–1787.
- Laine L. *Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk?* Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 897–908.
- Lazenby J.P., Guzzo M.R., Harding S.M. i wsp. *Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma*. Chest 2002; 121: 625–634.
- Ludwig H., Strasser-Weippl K., Schreder M., Zojer N. *Advances in the treatment of hematological malignancies: current treatment approaches in multiple myeloma*. Ann Oncol 2007; 18 (suppl. 9): 64–70.
- Makins R., Ballinger A. *Gastrointestinal side effects of drugs*. Expert Opin Drug Saf 2003; 2: 421–429.
- Martinek J., Hlavova K., Zavada F. i wsp. *“A surviving myth” – corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians*. Scand J Gastroenterol 2010; 45: 1156–1161.
- McDonough A.K., Curtis J.R., Saag K.G. *The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events*. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 131–137.
- Nakajima A., Doki K., Homma M. i wsp. *Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases*. Yakugaku Zasshi 2009; 129: 445–450.
- Palumbo A., Davies F., Kropff M. i wsp. *Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma*. Ann Haematol 2010; 89: 803–811.
- Peng S., Duggan A. *Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 157–169.
- Peura D.A. *Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications*. Am J Med 2004; 117 (suppl 5A): 63–71.
- Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. *Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Ann Intern Med 1991; 114: 735–740.
- Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. i wsp. *Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2010; 11: 29–37.
- Richards R.N. *Side effects of short-term oral corticosteroids*. J Cutan Med Surg 2008; 12: 77–81.

- Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. *The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents*. Arthritis Res 2001; 3: 98–101.
- Underwood T.W., Frye C.B. *Drug-induced pancreatitis*. Clin Pharm 1993; 12: 440–448.
- van der Goes M.C., Jacobs J.W., Boers M. i wsp. *Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice*. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1913–1919.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. Osteoporos Int 2002; 13: 777–787.
- von Lilienfeld-Toal M., Hahn-Ast T., Furkert K. i wsp. *A systemic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Eur J Haematol 2008; 81: 247–252.
- Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. i wsp. *Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease*. Thorax 2001; 56: 279–284.
- Yuan Y.H., Wang C., Yuan Y., Hunt R.H. *Meta-analysis: incidence of endoscopic gastric and duodenal ulcers in placebo arms of randomized placebo-controlled NSAID trials*. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 197–209.

**Rekomendowane przez Międzynarodową Grupę
Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego
w dyskracjach komórek B**



10

Krzysztof Krzemieniecki

Zespół wyniszczenia w przebiegu
choroby nowotworowej

Cancer related cachexia

Streszczenie

Niemal 75% chorych na nowotwory doświadcza zaburzeń odżywiania na jednym z etapów choroby. W wielu przypadkach zaburzenia te mają charakter odwracalny, ale potrzebna jest zarówno interwencja żywieniowa, jak i farmakologiczna. Utrata masy ciała jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka. W przypadku rozwiniętego zespołu wyniszczenia nowotworowego około 20% chorych umiera z przyczyn metabolicznych. Mechanizm wyniszczenia nowotworowego jest złożony i obejmuje wiele elementów, które prowadzą do pseudozapalnej reakcji organizmu z zaburzeniami metabolicznymi, nieprawidłowym wykorzystaniem energii przy stałych niedoborach pokarmowych. W niektórych przypadkach możliwe jest skuteczne leczenie farmakologiczne.

Słowa kluczowe: kachektyny, octan megestrolu, wyniszczenie nowotworowe

Abstract

Almost 75% of patients experience nutritional problems in the course of cancer. These disturbances are reversible in many cases but nutritional intervention as well as the proper pharmacotherapy are needed. The body mass lost is an unfavorable prognostic factor in cancer disease. Fully developed cancer cachexia leads to metabolic death in 20% of patients. The pathophysiological mechanism of cancer related cachexia is very complex and multifactorial, with pseudo inflammatory reaction, disturbances in energy utilization and constant nutritional deficiency. Successful pharmacological treatment is possible in some cases.

Key words: cancer related cachexia, cachectins, megestrol acetate

WSTĘP

Brak apetytu oraz utrata masy ciała mogą być pierwszymi objawami toczącego się procesu nowotworowego, jak również późnymi objawami jej bardzo zaawansowanego stadium. Jak chyba żaden inny objaw utrata masy ciała oraz długotrwały brak apetytu wywołują u chorego silny stres i trudny do opanowania lęk o dalszy przebieg choroby. Postępujące zaburzenia odżywiania prowadzą do pogłębiania się utraty masy ciała, pogarszania stanu ogólnego, zmniejszonej skuteczności leczenia oraz obniżenia jakości życia chorych. Postępujące osłabienie, uczucie zmęczenia i wyczerpania stopniowo prowadzą do izolacji chorego i utraty jego funkcji w rodzinie i społeczeństwie. Także rodzina, przyjaciele i znajomi pacjenta bardzo źle znoszą tę sytuację. Wyniszczenie nowotworowe to nie tylko problem kliniczny, ale i psychologiczny, dotyczący zarówno samego chorego, jak i jego otoczenia.

DEFINICJA I MECHANIZM WYNISZCZENIA NOWOTWOROWEGO

Kacheksja to synonim zespołu wyniszczenia (ZW) nowotworowego, który charakteryzuje się postępującym ubytkiem masy ciała, jadłowstrętem, osłabieniem oraz zanikiem mięśni. W wielu wypadkach obserwuje się dodatkowo niedokrwistość i zaburzenia układu odpornościowego. Zespół ten obserwuje się u blisko 80% chorych na którymś z etapów choroby nowotworowej. Poza istotnym negatywnym wpływem na jakość życia chorych ZW stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Zmniejszenie masy ciała już o 5% pogarsza rokowanie, natomiast 30% ubytek wskazuje na duże ryzyko zgonu chorego. Uważa się, że blisko 20% chorych z rozwiniętym ZW umiera z przyczyn metabolicznych [Morley i wsp. 2006]. Istnieją, poza nowotworami, inne choroby, w trakcie których rozwija się ZW, jak choroby układowe (np. reumatoidalne zapalenie stawów), zakażenia (AIDS, gruźlica), a także przewlekła obturacyjna choroba płuc czy choroba Crohna.

W wielu publikacjach anoreksja i kacheksja są nierozdzielnie z sobą łączone jako zespół wyniszczenia z jadłowstrętem (CASC – *cancer anorexia-cachexia syndrom*). Należy jednak podkreślić, że sama zmniejszona podaż pokarmów wywołana upośledzonym łaknieniem nie jest wystarczającym mechanizmem do wywołania prawdziwej kacheksji. W rzeczywistości jadłowstręt jest jednym z powodów lub objawów kacheksji, która jest dużo bardziej złożoną patologią w zakresie odżywiania. U podłoża ZW leżą poza jadłowstrętem między innymi zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (zmiany w pasażu, perystaltyce czy wchłanianiu), a także hipermetabolizm. Dochodzi do zaburzeń przemiany węglowodanów, tłuszczów oraz białek. Jednocześnie obserwuje się zwiększoną produkcję substancji biologicznych określanych jako czynniki kachektyczne. Ostatecz-

nie można określić wyniszczenie jako systemową odpowiedź na obecność nowotworu, wzmacnianą przez czynniki uwalniane przez guz [Gordon i wsp. 2005].

Coraz powszechniej uważa się, że ogólnoustrojową odpowiedzią towarzyszącą procesowi nowotworowemu jest reakcja zapalna. Dochodzi wówczas do uwalniania przez leukocyty T1 (*T-helper 1*) cytokin: czynnika martwicy nowotworu alfa ($\text{TNF-}\alpha$ – *tumor necrosis factor* α), interleukiny 1 β (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6), interferonu γ (INF- γ), oraz uruchomienia procesu określanego mianem tzw. odpowiedzi ostrej fazy. Przedłużona aktywność tych substancji prowadzi do jadłowstrętu, wtórnych zaburzeń metabolicznych i ostatecznie do wyniszczenia. Przeprowadzono doświadczenia *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych, potwierdzając rolę cytokin w patogenezie ZW. Ważnym źródłem czynników kachektycznych są same komórki nowotworowe, produkujące czynnik indukujący proteolizę (*proteolysis inducing factor*), czynniki mobilizujące lipidy (*lipid mobilizing factors*) oraz czynniki mobilizujące białka (*protein mobilizing factors*). Czynniki te są bardzo istotne, jako że nie potrzebują żadnych innych substancji regulacyjnych i bezpośrednio prowadzą do degradacji tkanki mięśniowej i tłuszczowej, szybko nasilając przebieg ZW. Innym białkiem o działaniu prokachektycznym jest miostatyna. Występuje wyłącznie w mięśniach gładkich, a jej działanie polega na hamowaniu wzrostu tych komórek. Wzrost ekspresji genu dla miostatyny powodował znaczący ubytek masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej. Z kolei działanie angiotensyny II polega na hamowaniu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) mięśni szkieletowych, czego konsekwencją jest ubytek masy ciała [Laviano i wsp. 2002].

Brak łaknienia stwierdza się u prawie 50% chorych na nowotwory. Towarzyszą mu często zmienione odczucia smakowe i węchowe. Chorzy skarżą się na zmiany w odczuwaniu słodkiego smaku potraw i napojów, a także na niechęć do spożywania produktów mięsnych. Do tego typu odczuć dołączają zmiany smaku wywołane jatrogennymi czynnikami (chemioterapią czy napromienianiem). Nie bez znaczenia jest zmniejszona produkcja śliny i przewlekła suchość w jamie ustnej i gardle. Odruch wymiotny oraz nudności towarzyszące chemioterapii przyczyniają się do powstawaniu lub nasilenia zaburzeń odżywiania. Stosowanie opioidów czy leków przeciwdepresyjnych może prowadzić do zmian w perystaltyce, podobnie jak niektóre cytostatyki (np. winorelbina). Osłabiona perystaltyka i utrudniony pasaż jelitowy uczestniczą w patogenezie ZW. Stosunkowo często obserwuje się u chorych na nowotwory bardzo szybkie nasycenie nawet niewielką porcją pożywienia. To nieadekwatne uczucie sytości jest wynikiem wzrostu aktywności cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, oraz hormonu uwalniającego kortykotropinę. Sugeruje się także imitujące działanie leptyny na podwzgórze, co może dawać zwiększone uczucie sytości, natomiast aktywności kortykotropiny przypisuje się upośledzoną motorykę przewodu pokarmowego [Łacko i wsp. 2008].

Analizując metabolizm u chorych z ZW, wyróżnia się kacheksję, która jest wynikiem długotrwałych, bezwzględnych niedoborów pokarmowych na skutek zmniejszonego łaknienia, niewłaściwie zbilansowanych posiłków czy zaburzeń wchłaniania. Bardziej złożony charakter ma wyniszczenie, do którego dochodzi w przebiegu hipermetabolizmu i hiperkatabolizmu. Wzrasta wówczas spoczynkowa przemiana materii, a zwiększenie podaży pokarmów nie wyrównuje zaburzeń metabolicznych, których konsekwencją jest ujemny bilans azotowy. Tego typu zmiany metaboliczne opisano u chorych na raka trzustki i płuca. Najczęściej jednak występuje odwrotna sytuacja, kiedy to dochodzi do zmniejszenia przemiany materii ponadpodstawowej. Często osłabionemu metabolizmowi towarzyszą w tej grupie chorych apatia, zmęczenie oraz depresja. Zaburzone mechanizmy termogenezy oraz zanik tkanki mięśniowej próbuje się wytłumaczyć wzmożoną

aktywacją mitochondrialnych białek rozprzegających (*uncoupling protein*) w mięśniach i tkance tłuszczowej przez cytokiny [Tisdale 2000].

W przebiegu nowotworu dochodzi do zwiększenia glukoneogenezy oraz nasilenia beztlenowej glikolizy. Uruchamiane są nieefektywne szlaki metaboliczne (np. cykl Corich), co prowadzi do pogłębienia deficytu energetycznego. Głównym źródłem rezerw energetycznych w organizmie jest tkanka tłuszczowa. W ustroju chorych na nowotwory dochodzi do wzmożonej lipolizy – jej szybkość wzrasta nawet kilkadziesiąt razy. W przypadku dalszych restrikcji energetycznych dochodzi do utraty białka, przede wszystkim do utraty masy mięśniowej, w mniejszym stopniu – białka narządów miękkich [Huras i wsp. 2003].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOZOWANIE ZESPOŁU WYNISZCZENIA U CHORYCH NA NOWOTWORY

Osiowym objawem ZW jest postępujący ubytek masy ciała. Mogą mu towarzyszyć: zmęczenie, osłabienie, zaburzenia metaboliczne, niedokrwistość i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. U chorych może także dochodzić do zaburzenia mechanizmów odpornościowych. Podejrzewając ZW, należy zebrać wywiad na temat utraty masy ciała. Jeśli jest ona większa niż 5 % w okresie 6 miesięcy, a zwłaszcza jeśli towarzyszy jej zanik tkanki mięśniowej, można uznać to za wczesny objaw zaburzeń odżywiania. U chorych otyłych kacheksję należy podejrzewać przy ubytku masy ciała przekraczającym 10%. Zasadniczo przedmiotem oceny powinien być stosunek ubytku tkanki tłuszczowej do mięśniowej, ponieważ chorzy wyniszczeni tracą w przybliżeniu tyle samo masy tłuszczowej ile beztłuszczowej, przy czym głównie dochodzi do zaniku mięśni szkieletowych. W tym celu można wykorzystać zjawisko bioimpedancji, opierając się na pomiarze oporności elektrycznej, ponieważ tkanka tłuszczowa i mięśniowa różnią się objętością. Pozwala to ocenić wzajemne proporcje obu tych tkanek [Dreizen i wsp. 1990]. W ocenie stanu odżywienia wykorzystywane są dane kliniczne, testy antropometryczne (np. pomiar masy ciała, grubości fałdu skórniego, obwodu ramienia) oraz parametry biochemiczne. Wśród parametrów biochemicznych najbardziej przydatne jest oznaczenie stężenia albumin, fibrynogenu i transferyny. Ich wartość jest ograniczona u chorych z przerzutami w wątrobie oraz obciążonych chorobami nerek. Zmianie ulega skład białek osocza. Poza niedoborem albumin obserwowany jest wzrost stężenia globulin α -1 i α -2, białka C-reaktywnego, mikroglobulin β -2 oraz zmniejszone stężenie erytropoetyny [Enck 1990].

TAKTYKA POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z ZESPOŁEM WYNISZCZENIA

W każdym przypadku, w którym możliwe jest leczenie przyczynowe nowotworu, należy je wdrożyć jak najszybciej. Skuteczna terapia przeciwnowotworowa prowadzi do zmniejszenia produkcji czynników prokachektycznych, prowadząc do ustępowania objawów

kacheksji. Kolejnym krokiem jest interwencja żywieniowa. Należy przeprowadzić z chorym i jego rodziną lub opiekunami wywiad na temat trudności w przyjmowaniu pokarmów, rodzaju stosowanej diety, ilości przyjmowanego pożywienia i płynów. Czasem prosta interwencja żywieniowa zmieniająca skład pożywienia, częstotliwość i objętość posiłków przynosi widoczną poprawę. Konieczna jest także identyfikacja bezpośrednich przyczyn, które mogły doprowadzić do zaburzeń odżywiania, i w przypadku czynników modyfikowalnych dokonać odpowiednich korekt (np. zmiana niektórych leków). Ważna jest edukacja chorego i rodziny. Poznanie mechanizmów ZW uwalnia chorego i jego rodzinę od swoistej „wojny nad talerzem”. Wmuszanie posiłków, zwiększanie ich częstości i objętości prowadzi u tych pacjentów zazwyczaj do efektów odwrotnych niż zamierzone. Szybkie rozpoznanie ZW i tzw. działanie proaktywne, bez czekania na nasilone zaburzenia metaboliczne, może przynieść szybką poprawę stanu chorego [Adams i wsp. 2008]. Odpowiednia terapia farmakologiczna uzupełniona pełnowartościowym pożywieniem, wzbogacona ewentualnie o odżywki typu Nutridrink, Forticare czy Supportan, stanowi podstawową metodę opanowania ZW. Wymienia się także wspomagający charakter aktywności fizycznej – nawet niewielki wysiłek czy ćwiczenia izometryczne zmniejszają ryzyko dalszego postępu ZW [Łacko i wsp. 2008].

FARMAKOTERAPIA ZESPOŁU WYNISZCZENIA

Podejmowano próby stosowania różnych leków, które teoretyczne miały mechanizmy wpływające korzystnie na łaknienie oraz metabolizm (melatonina, niektóre leki przeciwpalnicze, talidomid, hydralazyna, pentoksylina itd.). Niestety w praktyce klinicznej okazywały się mało skuteczne. W niektórych przypadkach dochodziło do poprawy apetytu, ale nie prowadziło to do przyrostu masy ciała. Dopiero poznanie mechanizmu kacheksji pozwoliło na lepsze zrozumienie i zdefiniowanie celu terapii [Jatoi 2006].

Wiele kontrowersji budzi stosowanie octanu megestrolu, pochodnej progesteronu. Lek ten ma zmniejszać stężenie cytokin prokachektycznych, działając niejako przyczynowo u chorych z objawami ZW. W wyniku jego podawania dochodzi do stopniowej poprawy łaknienia, a po upływie 4–6 tygodni odnotowuje się znamienny przyrost masy ciała. Uważa się, że aktywność leku jest proporcjonalna do zastosowanej dawki. Rekomenduje się dawki w przedziale 400–800 mg/d. Dodatkowe efekty działania tego leku to: poprawa nastroju, zmniejszenie nudności i wymiotów oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny. Kontrowersje dotyczą tego, że u około 6% chorych otrzymujących ten lek pojawiają się zaburzenia o typie zakrzepowych zapaleń naczyń krwionośnych. Ponadto znaczna część masy ciała uzyskanej w wyniku działania leku to tkanka tłuszczowa. Mimo tych kontrowersji octan megestrolu rekomenduje się dla chorych z ZW, u których nie ma przeciwwskazań naczyniowych do jego przyjmowania, a których spodziewany okres przeżycia wynosi nie mniej niż 2–3 miesiące.

Uważa się, że zbliżony mechanizm działania ma kwas eikozapentaenowy, ale w bezpośrednim porównaniu wypadł gorzej od octanu megestrolu [Bruera i wsp. 1990].

Wartościową grupą leków są kortykosteroidy, które po włączeniu do terapii bardzo szybko wywołują zwiększony apetyt i poprawiają aktywność psychoruchową chorych. Jednak ich działanie jest krótkie, bo już po około trzech tygodniach zanika i dochodzi do powolnego nasilania się zmian katabolicznych. Kortykosteroidy dobrze nadają się

dla chorych w fazie terminalnej lub w innym okresie choroby, kiedy wystarczający jest krótkotrwały efekt ich działania. Problemem klinicznym mogą być działania niepożądane, do których należą bezsenność, hiperglikemia czy dolegliwości ze strony układu pokarmowego [Enck 1990].

U dużej grupy chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obserwuje się opóźnione opróżnianie żołądka i zaburzony pasaż jelitowy, wynikające prawdopodobnie z zaburzeń układu współczulnego. U tych pacjentów poprawę mogą przynieść leki z grupy tzw. prokinetyków (np. metoklopramid). Należy je także rozważać w przypadku chorych otrzymujących regularnie opiody. Duże nadzieje wiąże się z dronabinolem (pochodna kannabinoidów), który silnie stymuluje apetyt, zwiększa masę ciała oraz poprawia nastrój chorych [Jatoi 2006].

Piśmiennictwo

- Adams L., Cunningham R., Caruso R.A. i wsp. *Anorexia: what interventions are effective in managing anorexia in people with cancer*. Pittsburgh 2008.
- Bruera E., Macmillan K., Kuehen N. i wsp. *A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer*. Cancer 1990; 66: 1279–1282.
- Dreizen S., McCredie K.B., Keating J. i wsp. *Nutritional deficiencies in patients receiving cancer chemotherapy*. Postgrad Med J 1990; 87: 163–170.
- Enck R.E. *Anorexia and cachexia: an update*. Am J Hospice Palliative Care 1990; 7: 13–15.
- Gordon J.N., Green S.R., Goggin P.M. *Cancer cachexia*. QJM 2005; 98: 779–788.
- Huras B., Kałmuk A., Lizak A., Pudło E. *Zespół wyniszczenia nowotworowego*. Współcz Onkol 2003; 7: 441–447.
- Jatoi A. *Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: a data driven, practical approach*. J Support Oncol 2006; 4: 499–502.
- Laviano A., Russo M., Freda F. i wsp. *Neurochemical mechanisms for cancer cachexia*. Nutrition 2002; 18: 100–105.
- Łacko A., Gisterek I., Krzemieniecki K. *Zespół wyniszczenia nowotworowego*. W: Krzemieniecki K. (red.) *Leczenie wspomagające w onkologii*. Poznań 2008; 76–91.
- Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M.G. *Cachexia: pathophysiology and relevance*. Am J Clin Nutr 2006; 83: 735–743.
- Tisdale M.J. *Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia*. Nutrition 2000; 16: 1013–1014.

Ewa Ceborska-Scheiterbauer, Artur Jurchyszyn,
Małgorzata Schlegel-Zawadzka

Żywienie chorych na szpiczaka mnogiego

Patient nutrition in multiple myeloma

Streszczenie

Prawidłowe żywienie i zbilansowana dieta są niezwykle istotnym czynnikiem wspomagającym farmakologiczne leczenie szpiczaka mnogiego. Codzienny jadłospis pacjenta powinien obfitować w pełnowartościowe produkty spożywcze, ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedniej ilości białka, wapnia, a także żelaza, kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 i antyoksydantów. Codzienną dietę można także suplementować wybranymi preparatami, co wydaje się pomocne w walce z nowotworem. Niezwykle istotnym elementem terapii jest prawidłowe nawodnienie pacjenta, a przez to działanie ochronne na obciążone nerki.

Zasady żywienia pacjenta podczas chemio- i radioterapii różnią się znacznie od codziennej diety chorego. Należy pamiętać, że jego odpowiednie odżywienie ma ogromny wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego, a przez to na lepsze wyniki prowadzonego leczenia. Konieczne są jednak dalsze badania i obserwacje związane z żywieniem chorych na szpiczaka mnogiego.

Słowa kluczowe: dieta, szpiczak mnogi, nawadnianie, chemioterapia, zalecenia żywieniowe, dietoterapia

Abstract

Proper nutrition and a balanced diet is an extremely important factor supporting pharmacological treatment of multiple myeloma. The patient's daily menu should abound in wholesome food, including in particular the adequate amount of protein, calcium, as well as iron, omega-3 fatty acids and antioxidants. The everyday diet can also be supplemented with selected preparations, which seems helpful in the fight against cancer. A crucial element of the therapy is appropriate hydration of the organism, and thus protective action for the benefit of the burdened kidneys.

The principles of nutrition during chemo- and radiotherapy differ significantly from the patient's daily dietary guidelines. It needs to be remembered that adequate nutrition has a tremendous impact on the immune system functioning, and therefore it improves the outcome of the therapy used. However, further observation and research on nutrition of the patient with myeloma cancer is required.

Key words: diet, myeloma, hydration, chemotherapy, dietary guidelines, dietotherapy

WPROWADZENIE

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) to niezwykle złożona jednostka chorobowa, a każdy chory wymaga indywidualnego podejścia. Dlatego też nie ma jednej diety dla wszystkich pacjentów. Istnieje jednak kilka wspólnych cech żywienia osoby chorej na MM. Należałoby także rozróżnić stosowaną dietę w zależności od stadium zaawansowania choroby, a także pod kątem ewentualnych objawów ze strony przewodu pokarmowego wynikających z przyjmowania silnych leków.

Głównym celem diety jest dostarczenie wszystkich niezbędnych składników odżywczych oraz wzmocnienie organizmu w walce z nowotworem. Dieta pacjenta z objawami początkowego stadium choroby będzie się znacznie różniła od sposobu żywienia chorego poddawanego chemio- czy radioterapii. Inaczej będzie także wyglądała dieta w zależności od tego, które miejsca organizmu będą naświetlane [Dmoszyńska 2009]. Dodatkowo różne leki (zwłaszcza chemioterapeutyki) powodują swoiste działania niepożądane, które można łagodzić, spożywając odpowiednie produkty spożywcze. Należy jednak pamiętać, że cel diety jest cały czas ten sam – optymalnie odżywić pacjenta.

Warto także dodać, że chorzy na bezobjawowego MM lub z gammapatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu powinni szczególnie zwracać uwagę na to, co spożywają każdego dnia. Jeśli dieta będzie prawidłowo zbilansowana, jest duża szansa, że postęp choroby będzie znacznie odsunięty w czasie [Lampe 2004].

Badania pokazują, że duże spożycie ryb (głównie morskich, bogatych w kwasy eikosa-pentaenowy [EPA – *eicosapentaenoic acid*] i dokozaheksaenowy [DHA – *docosahexaenoic acid*]) może wpływać protekcyjnie na ryzyko powstania i rozwój nowotworów szpiku (w tym szpiczaka) [Fritschi i wsp. 2004].

Poniżej przedstawiono zalecenia dietetyczne głównie dla chorego z podstawowymi objawami MM.

DIETA CHOREGO NA SZPICZAKA MNOGIEGO

Mleko, fermentowane produkty mleczne, sery

Jednym z typowych objawów MM jest znaczne osłabienie i uporczywy ból kości. Aby wzmocnić układ szkieletowy, chory powinien zadbać o codzienną podaż odpowiednich produktów spożywczych, które obfitują w wapń (tab. 11.1). Składnik ten występuje w znacznej ilości w mleku oraz mlecznych produktach fermentowanych, a także w serach żółtych, serze feta itp. Problem polega jednak na tym, że dieta przy niewydolności nerek powinna być niskosodowa, normobiałkowa (w zależności od stanu zdrowia chorego) oraz względnie niskofosforowa (aby za bardzo nie zakwaszać moczu) (wg National Kidney Foundation) [Amaha i wsp. 2010].

Produkt (typo- wa porcja)	Zawar- tość białka [g]	Zawar- tość sodu [mg]	Zawar- tość wapnia [mg]	Uwagi
Mleko 0,5% tł. (200 ml)	7	90	242	dobre wchłanianie wapnia
Mleko kozie (250 ml)	8	100	325	dobre wchłanianie wapnia
Maślanka na- turalna 0,5% tł. (250 ml)	8,5	150	275	dobre wchłanianie wapnia
Kefir naturalny (200 ml)	6,8	76	206	dobre wchłanianie wapnia
Serwatka naturalna (250 ml)	2	113	170	bardzo mała za- wartość białka przy dużej ilości wapnia
Jogurt naturalny (mały kubek, 150 g)	6,5	95	255	dobre wchłanianie wapnia + bakterie jogurtowe wzmac- niające odporność
Ser feta light (plaster)	5,1	330	150	za duża dawka sodu
Serek wiejski (pół opakowania)	9,2	285	60	za duża dawka sodu
Biały ser chudy (dwa plastry, 40 g)	7,9	16	38	mała dawka wapnia przy normalnej zawartości białka
Ser żółty (dwa plastry)	8,4	269	242	duża zawartość wapnia, ale produkt mocno zakwa- szający mocz ze względu na dużą zawartość fosforu
Produkty wskazane, produkty wskazane w niewielkich ilościach, produkty, których lepiej unikać				

Tab. 11.1. Zawartość wapnia w wybranych produktach mlecznych (wg tabel Instytutu Żywności i Żywienia) i klasyfikacja produktów mlecznych pod kątem wchłaniania wapnia

Pierwsza cecha, którą powinien kierować się chory, wybierając produkt nabiałowy, to stopień przyswajalności i wchłaniania wapnia (im większy, tym lepiej), stosunkowo mała lub średnia zawartość białka oraz mała zawartość sodu. Istotnym czynnikiem jest także zawartość tłuszczu, zwłaszcza witaminy D₃, która wspomaga wchłanianie wapnia [DeLuca 2004]. W diecie chorego na MM powinny występować produkty mleczne częściowo odtłuszczone, a także tłuste ryby, które są najlepszym źródłem witaminy D₃.

Stosując naturalną dietę, w przebiegu MM konieczne są mimo wszystko suplementy wapnia z witaminą D₃ (szczególnie dla osób przebywających dłuższy czas w pomieszczeniach zamkniętych, a także w okresie jesienno-zimowym). Suplementy te warto podawać razem z produktami mlecznym, wówczas wchłanianie wapnia będzie znacznie lepsze [Jarosz, Bułhak-Jachymczyk 2008]. Na podstawie badań wysunięto hipotezę, że duże spożycie witaminy D₃ i wapnia może być odwrotnie proporcjonalne do ryzyka rozwoju MM [Hosgood i wsp. 2007].

Ze względu na różne reakcje pacjentów konieczna jest dokładna obserwacja i monitorowanie stężenia wapnia w surowicy oraz w moczu. Jeśli w wyniku zastosowania diety bogatej w wapń (pochodzenia naturalnego czy w postaci suplementów) znacznie zwiększy się stężenie tego pierwiastka w płynach ustrojowych, należy mimo wszystko ograniczyć jego podaż.

Należy pamiętać o tym, że dieta w przebiegu MM to także dieta ubogocholesterolowa. Warto więc wybierać produkty z mniejszą zawartością tłuszczu (np. mleko 1,5% tł., jogurty naturalne 1% tł.).

Ważnym czynnikiem wyboru będzie także zawartość cukru – sacharozy. Produkty mleczne fermentowane często zawierają znaczną ilość dodanego cukru, a także niekorzystnego syropu glukozowo-fruktozowego, np. jogurty smakowe. Chorujący na MM najczęściej przyjmują bisfosfoniany, a więc muszą niezwykle skrupulatnie dbać o higienę jamy ustnej oraz stan uzębienia. W celu zminimalizowania rozwoju bakterii chorobotwórczych w jamie ustnej korzystniejsze jest spożywanie produktów naturalnych bez dodatku cukru [Szyszkowska i wsp. 2008].

Chorzy poddani radio- bądź chemioterapii mogą mieć problemy z prawidłowym przyswojeniem i strawieniem cukru mlecznego – laktozy. Dla nich lepiej przygotować dietę w oparciu o produkty mleczne fermentowane (dodatkowym plusem tego rozwiązania będzie uzupełnianie flory przewodu pokarmowego) lub całkowicie wykluczyć nabiał.

Mięso i ryby, przetwory mięsne oraz rybne

Mięso i ryby są składnikami niezbędnymi w prawidłowej diecie, gdyż dostarczają pełnowartościowe białko, a także niezwykle istotne żelazo hemowe oraz kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA, DHA) i potrzebny dla zębów fluor (ich dobrym źródłem są także tłuste ryby morskie). W Polsce spożycie mięsa jest niestety zbyt duże w stosunku do spożycia ryb, dlatego chorzy na MM powinni szczególnie dokładnie komponować swój jadłospis, aby dostarczyć wszystkich niezbędnych składników, jednocześnie nie obciążając nerek nadmierną podażą białka.

Poniżej przykładowy jadłospis z zawartością białka (roślinnego i zwierzęcego łącznie) odpowiednią dla mężczyzny chorego na MM w wieku około 66 lat o masie ciała około 70 kg, aktualnie niepoddawanego chemio- ani radioterapii (tab. 11.2).

Posiłek	Zawartość białka [g]	Zawartość cholesterolu [mg] / wapnia [mg] / żelaza [mg]
Chleb razowy 2 kromki + margaryna 10 g + liść sałaty + polędwica wołowa 4 plastry + pomidor ½ szt. + natka pietruszki ¼ pęczka	13,3	24/80/3,8
Jogurt naturalny mały + kiwi 1 szt. + płatki owsiane 4 łyżki + orzechy włoskie 2 łyżeczki	8,1	0/64/2,3
Łosoś pieczony (małe dzwonko) z olejem rzepakowym 2 łyżki + ryż brązowy 3 łyżki + surówka z kapusty kwaszonej 150 g + ogórek świeży 100 g + natka pietruszki ¼ pęczka	36,8	105/115/3,3
Jagody czarne 250 g + łyżka jogurtu naturalnego	2,9	2/72/1,8
Salatka z sałaty lodowej 50 g + czerwona papryka ½ szt. + pomidor 1 szt. + cebula + oliwa z oliwek 4 łyżki + natka pietruszki ¼ pęczka + bułka grahamka 1 szt.	10,4	0/131/4,5
Kefir naturalny (2 godz. przed snem)	6,8	16/206/0,2
Suma*:	78,3	147/668/15,9
Dobre źródła żelaza, dobre źródło wapnia		
* Od sumy ogólnej należy odjąć 10% jako tzw. straty talerzowe.		

Tab. 11.2. Przykładowy jadłospis z podanymi wartościami białka

Białko występuje zarówno w produktach roślinnych, jak i zwierzęcych. Dlatego też planując jadłospis pod kątem zawartości tego składnika, należy uwzględnić oba jego źródła. Chorzy na MM muszą zwracać szczególną uwagę także na optymalne źródła żelaza, łącząc je odpowiednio z wapniem i innymi składnikami mineralnymi.

Trzeba pamiętać o złotych zasadach łączenia produktów zwiększającego wchłanianie wapnia i żelaza [Jarosz, Bułhak-Jachymczyk, 2008]:

- **Nie łączyć** produktów bogatych w żelazo z bogatymi w wapń, np. pieczeń wołowa z sosem na bazie jogurtu.
- Produkty bogate w żelazo roślinne (niehemowe) **łączyć** z witaminą C, np. chleb razowy (żelazo niehemowe) + szynka wołowa (żelazo hemowe) + czerwona papryka (witamina C).

- **Nie łączyć** produktów bogatych w cynk z bogatymi w żelazo, np. kasza gryczana (cynk) + mięso (żelazo).

Kwasy tłuszczowe omega-3, występujące głównie w morskich rybach, mają niezwykle cenne właściwości ochronne względem układu krążenia (np. zmniejszają stężenie cholesterolu LDL [*low density lipoproteins*] we krwi i zmniejszają lepkość krwinek, a więc zmniejszają ryzyko zakrzepów), a także w dużej mierze zapobiegają ogniskom zapalnym (co jest szczególnie istotne w przypadku jamy ustnej, osłabionego przewodu pokarmowego, a także podczas chemio- i radioterapii) oraz zwiększają odporność ogólną organizmu [Jarosz, Bułhak-Jachymczyk 2008]. Produkty wyjątkowo bogate w kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 (tzw. kwasy EPA i DHA podane w 1 mg na 100 g produktu) to [wg Wahrburg, Egert 2009]:

- łosoś – najlepiej pieczony, bez soli, z dodatkiem soku z cytryny;
- śledź – najlepiej wymoczony wcześniej w wodzie, aby ograniczyć spożycie sodu;
- makrela – najlepiej pieczona, a nie wędzona (ze względu na dużą zawartość soli).

Jedząc ryby, pacjenci powinni pamiętać o tym, że są to także dobre źródła białka i fosforu, których należy dokładnie pilnować w codziennej diecie. Nie można ich więc spożywać w dowolnych ilościach. Najlepszym rozwiązaniem byłoby spożywanie małych porcji ryb każdego dnia.

Źródłami cennych roślinnych kwasów tłuszczowych (typu alfa-linolenowego) z rodziny omega-3 są także: olej lniany lub niemielone siemię lniane oraz orzechy włoskie. Można je wykorzystywać każdego dnia jako dodatek do warzyw czy innych potraw. Oleje roślinne nie zawierają praktycznie białka, sodu i fosforu. Najzdrowsze będą na surowo, przechowywane w ciemnej szklanej butelce w chłodnym miejscu [Wahrburg, Egert 2009].

W ramach diety odpowiedniej dla chorego na MM można zastosować suplementację kwasami omega-3 (najlepiej DHA i EPA) w postaci kapsułek lub tranu. Warto skonsultować to ze swoim lekarzem.

Ze względu na ryzyko nadmiernego obciążenia nerek warto znacznie zmniejszyć spożycie produktów, które są bogate w puryny. Należą do nich przede wszystkim podroby i skóry (również z pieczonych ryb).

W diecie chorego na MM należy ograniczyć także produkty takie jak: mielone wędliny, kiełbasy, pasztety (chyba że jest to produkt z pełnowartościowych składników), a także tłuste mięsa, jak tłuste części drobiu (np. skóra), kaczka, gęś, wieprzowina (dozwolona jest polędwica) oraz tłuste części wołowiny (dozwolona jest polędwica). Najkorzystniejsze jest domowe pieczenie chudego mięsa i podawanie go w niewielkich ilościach na zimno, np. na kanapki. Taki produkt jest najzdrowszy. Warto użyć do pieczenia zielonych ziół i nie stosować już dodatkowo soli. Zwłaszcza podczas chemioterapii chory nie odczuwa specjalnie smaku, zapachu ani apetytu, dlatego zioła są tu bardzo pomocne, aby zwiększyć walory smakowe potraw.

Produkty zbożowe

Produkty zbożowe stanowią główne źródło energii w diecie każdego człowieka. Chorzy na MM powinni je szczególnie dokładnie wybierać, aby nie osłabiać swojej odporności poprzez deficyt energetyczny (zalecane spożycie węglowodanów w przebiegu chorób przewlekłych to 55–75% energii z całej diety w ciągu dnia) [Jarosz, Bułhak-Jachymczyk 2008].

Choremu, który po lekach nie odczuwa działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zaleca się spożywanie produktów z pełnego ziarna, np. chleba razowego, typu graham, makaronu pełnoziarnistego, grubych kasz (przede wszystkim kaszy gryczanej, bogatej w rutynę, która wzmacnia naczynia krwionośne, co jest szczególnie istotne przy zaburzeniach układu krzepnięcia i skłonnościach do wybroczyn), płatków owsianych górskich lub zwykłych. Wybierając takie produkty, chory dba nie tylko o odpowiednią podaż energii, ale także o to, aby gospodarka cukrowa była efektywniejsza oraz aby chronić zęby przed rozwojem próchnicy. Dodatkowo produkty zbożowe pełnoziarniste są bogatsze w składniki mineralne i witaminy, bez których trudno byłoby utrzymać zdrowie.

Produkty zbożowe niewskazane w diecie chorego na MM:

- Płatki śniadaniowe wysoko przetworzone, np. kukurydziane oczyszczone, zbożowe smakowe (np. czekoladowe). Płatki – zaklejając zęby – powodują ich uszkodzenie, szybko zwiększają stężenie glukozy w osoczu, a to sprzyja powstawaniu chorób cywilizacyjnych (zwłaszcza zwiększeniu masy ciała, co jest niekorzystne w kontekście osłabienia układu kostnego oraz wystąpieniu cukrzycy typu 2). Dodatkowo zawierają dużą ilość soli, a także kwasów tłuszczowych *trans* wpływających na powstawanie dyslipidemii [Aro i wsp. 1997].
- Białe pszenne pieczywo – produkty te sprzyjają rozwojowi niewłaściwej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Ponadto nadmiernie pobudzają apetyt (co jest korzystne tylko w przypadku chorych poddawanych radio- lub chemioterapii, zagrożonych niedożywieniem i kachekcją nowotworową). Produkty zbożowe naturalne z białej, oczyszczonej maki są wskazane jedynie w przypadku chorych przechodzących na dietę lekkostrawną, czyli np. podczas chemioterapii (lub radioterapii), a także u chorych z kłopotami trawiennymi wynikającymi z niepożądanych działań niektórych leków.

Warzywa

Warzywa stanowią główne źródło witamin i składników mineralnych w diecie. Są one oczywiście niezwykle istotne, ale niosą z sobą pewne zagrożenie w postaci nadmiernej podaży potasu. Potas uwalnia się w wyniku rozpadu komórek pod wpływem chemio- i radioterapii, dlatego też podczas ich stosowania należy bardzo dokładnie obserwować stężenie potasu we krwi chorego. Nerki, które i tak są znacznie osłabione, mogą sobie nie poradzić z neutralizacją tego pierwiastka.

W pozostałych przypadkach, kiedy stężenie potasu jest prawidłowe, można i trzeba odżywiać chorego warzywami. Warto jednak wybierać te uboższe w potas, np. bakłażan, sałatę masłową i lodową, fasolkę konserwową i groszek konserwowy, cykorię, kapustę pekińską, ogórek, zieloną paprykę, cebulę, cukinię. Warzywa konserwowe, w zalewie, często zawierają zdecydowanie mniej potasu w stosunku do ich surowych odpowiedników. Konserwy mają jednak znaczne ilości soli, które można usunąć, przepłukując je czystą wodą. Stężenie potasu w warzywie można też łatwo zmniejszyć, gotując produkt w dużej ilości wody. Im dłużej oraz im częściej zmienia się wodę, tym mniej potasu pozostanie w warzywie.

Gotowane pomidory, a także warzywa z rodziny kapustnych warto dodać do diety chorych na MM w początkowych jego fazach, zmniejszają bowiem ryzyko wystąpienia i rozwoju pełnoobjawowego MM [Hosgood i wsp. 2007]. Należy jednak pamiętać, że warzywa kapustne wykazują działanie wzdymające.

Owoce

Owoce są niezbędnym elementem każdej diety, a zwłaszcza osób z upośledzoną odpornością i osłabionym układem immunologicznym, co jest typowe dla przebiegu MM [Jurczyszyn, Skotnicki 2010]. Owoce łączą w sobie kilka właściwości bardzo cennych z uwagi na toczący się proces nowotworowy. Większość owoców jest mianowicie bardzo dobrym źródłem antyoksydantów, np. polifenoli, a także witamin o działaniu antyoksydacyjnym. Witamina C, która występuje w większości świeżych owoców, działa korzystnie nie tylko na odporność, ale także na szczelność naczyń krwionośnych oraz bierze udział w syntezie kolagenu – niezbędnego do wzmocnienia układu szkieletowego [Ciborowska, Rudnicka 2004]. Dodatkowo owoce nie zawierają dużych ilości białka, a więc nie są obciążające dla nerek.

Należy jednak mieć na uwadze, że sok grejpfrutowy bardzo często wchodzi w interakcje z różnymi lekami. Warto więc zamienić go na inny sok lub pić w dużym odstępie czasowym (ok. 3 godz.) od przyjmowania leków [Szałek i wsp. 2010].

Resweratrol to związek, który również występuje w niektórych owocach, np. w winogronach (również w naturalnym soku winogronowym), w owocach morwy, a także w borówkach amerykańskich. Również orzechy arachidowe są dobrym źródłem tego związku. Według badań resweratrol ma silnie właściwości antyoksydacyjne, dzięki którym chroni organizm m.in. przed utlenianiem przez wolne rodniki – zarówno lipoprotein (cholesterol LDL) w osoczu, jak i błon komórkowych. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko rozwoju miażdżycy. Ponadto resweratrol wykazuje silne działanie przeciwzapalne, co jest szczególnie ważne w kontekście osłabionej odporności chorych na MM. Zaleca się przyjmowanie przez nich suplementów pochodzenia naturalnego z resweratrolem, gdyż hamuje on rozwój proliferacji komórek szpiczakowych oraz wpływa korzystnie na stan kości (m.in. dzięki zwiększeniu wrażliwości receptorów na witaminę D₃) [Jurczyszyn, Skotnicki 2010].

Mówiąc o owocach w diecie, warto wspomnieć o cennych właściwościach żurawiny. Działa ona silnie przeciwbakteryjnie na przewód moczowy, który u chorych na MM jest w większym stopniu narażony na zakażenia niż u zdrowego człowieka. Żurawinę można przyjmować także w postaci naturalnych suplementów bądź w lekko przetworzonych owoców, np. jako kisiel żurawinowy z jabłkiem (bez dodatku sacharozy) lub sok żurawinowy [Żylicz, Krajnik 2002].

Nawadnianie organizmu

Nawadnianie organizmu jest niezwykle istotne dla utrzymania prawidłowej czynności układu moczowego oraz zapobieżenia wytrącaniu się złągów, wałeczków czy piasku itp. w nerkach. Chorujący na MM powinien wypijać minimum 3 l płynów w ciągu doby (szczególnie w upalne dni czy podczas intensywnego uprawiania sportu) [Niezbędny przewodnik... 2008]. Można wybierać wody niskosodowe, a także herbaty zielone, czerwone i łagodne napary z ziół (np. mięty, melisy).

Choremu na MM nie poleca się za to herbaty czarnej, gdyż duże jej spożycie dodatkowo ogranicza wchłanianie żelaza z diety. Nie powinno się także spożywać napojów gazowanych, przede wszystkim tych z kwasem ortofosforowym (napoje typu cola). Kwas ten działa bardzo niekorzystnie na zęby, przyspieszając ich próchnicę. Należy również unikać napojów dosładzanych.

W trakcie chemioterapii chory powinien rozcieńczać wodą soki owocowe i warzywne (zwłaszcza pomidorowy), które mogą niebezpiecznie zwiększyć stężenie potasu we krwi. Jeśli jednak występują uporczywe biegunki i stężenie potasu w ustroju znacznie się zmniejsza, należy uzupełniać dietę w produkty bogate w ten pierwiastek [Dmoszyńska 2009].

Żywnienie podczas chemio- i radioterapii

Żywnienie podczas chemio- czy radioterapii rządzi się innymi prawami. Wynika to głównie z działań niepożądanych chemioterapeutyków i naświetlania. Jednak odpowiednią dietą można niwelować wiele z nich, a tym samym dobrze odżywić chorego.

- **Brak apetytu i wynikający z niego ubytek masy ciała.** Należy podawać bardzo małe porcje, ale bardzo często. Jadłospis powinien obfitować w produkty bogate w energię, a także białko (ok. 1 g/kg masy ciała). Można także wspomagać się specjalnymi odżywkami. Uwaga: należy podawać produkty pełnowartościowe i unikać tzw. fast foodów, słonych przekąsek (np. chipsy) oraz wszystkich gazowanych napojów [National Cancer Institute 2010].
- **Nudności, wymioty, biegunka.** Należy uzupełniać płyny i elektrolity. Przy uporczywych biegunkach zaleca się dietę bezglutenową oraz bezmleczną [Dmoszyńska 2009]. Dopuszcza się podawanie choremu przetartych, mocno rozgotowanych warzyw oraz musu owocowego. Taki posiłek będzie lekkostrawny i jednocześnie będzie uzupełniał w pewnym stopniu niedobory energetyczne.
- **Utrata powonienia i smaku.** Posiłki należy doprawiać silnie aromatycznymi przyprawami (np. zielone zioła) i podawać w atrakcyjnej formie. Wybiera się potrawy, które cieszą się szczególnym uznaniem chorego [National Cancer Institute 2010].
- **Owrodzenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej gardła.** Należy podawać posiłki o temperaturze pokojowej oraz unikać kwaśnych i ostrych potraw. Dieta musi obfitować w pełnowartościowe białko (ok. 1 g/kg masy ciała) – w miarę możliwości z produktów nabiałowych (większa podaż witamin B₂, B₆, PP oraz A i E) i jaj. Zaleca się płukanie jamy ustnej i gardła naparami z rumianku i szalwii [Dmoszyńska 2009]. Uwaga: jeśli pacjent chciałby wypijać zioła, powinien skonsultować z lekarzem ewentualne niepożądane interakcje z lekami. Podczas stosowania dużych dawek cytostatyku (melfalan) może wystąpić zapalenie błony śluzowej w jamie ustnej, co może powodować kłopoty z przyjmowaniem pokarmów. Dlatego też konieczne jest podawanie diety półpłynnej lub płynnej [Vera-Llonch i wsp. 2007]. Przy owrodzeniach jamy ustnej zaleca się także pobudzanie wydzielania śliny. Można to zrobić, żując bezcukrową gumę przez czas nie dłuższy niż 10 minut. Gumę najlepiej wybierać pod względem zawartości sztucznego środka słodzącego: najkorzystniejszy będzie ksylitol, dzięki któremu wzmocnieniu ulegają zęby [Burt 2006].
- **Zapalenia krtani lub tchawicy.** Dieta półpłynna, wysoko energetyczna, o temperaturze pokojowej. Można wesprzeć się specjalnymi preparatami mlekozastępczymi przeznaczonymi dla chorych poddawanych chemio- lub radioterapii [Dmoszyńska 2009]. Powinny one w składzie zawierać wszystkie niezbędne składniki odżywcze: białka, tłuszcze i węglowodany, a także minerały i witaminy.
- **Infekcje bakteryjne, biegunka.** Jeśli chory toleruje produkty mleczne fermentowane, należy podawać naturalne jogurty probiotyczne [raport WHO/FDA 2001]. Można także zapytać lekarza o dodatkową suplementację lekami o działaniu osłonowym względem przewodu pokarmowego i rozrodczego (preparaty z bakteriami kwasu mlekowego).

PODSUMOWANIE

Pacjenci chorujący na MM powinni maksymalnie wspomagać się zdrową, zbilansowaną dietą. Jednak sama dieta i jej suplementy nie wystarczą do tego, aby zahamować czy cofnąć chorobę. Należy **przede wszystkim** dokładnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarskich, przyjmować zapisane leki oraz regularnie monitorować parametry krwi, moczu, układu kostnego i dopiero wtedy – pod kontrolą, w ramach kompleksowej opieki specjalistycznej zespołu prowadzącego – odpowiednio modyfikować jadłospis. Szpiczak mnogi jest chorobą, w której przypadku sama dieta to zdecydowanie za mało – konieczna jest odpowiednio dopasowana farmakoterapia.

Piśmiennictwo

- Amaha M., Ohashi Y., Sakai K. i wsp. *Salt intake and the progression of renal failure in patients with chronic kidney disease*. Nippon Jinzo Gakkai Shi 2010; 52: 952–958.
- Aro A., Jauhiainen M., Partanen R. i wsp. *Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects*. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1419–1426.
- Burt A.B. *The use of sorbitol and xylitol sweetened chewing gum in caries control*. J Am Dent Assoc 2006; 137: 190–196.
- Ciborowska H., Rudnicka A. *Dietetyka. Żywnienie zdrowego i chorego człowieka*. Warszawa 2008: 130–131.
- DeLuca H.F. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. Am J Clin Nutr 2004; 80 (suppl.): 1689S–1696S.
- Dmoszyńska A. (red.) *Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznania i leczenia*. Warszawa 2009.
- Fritschi L., Ambrosini G.L., Kliever E.V., Johnson K.C., Canadian Cancer Registries Epidemiologic Research Group. *Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 532.
- Hosgood H.D., Baris D., Zahm S.H. i wsp. *Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women*. Cancer Causes Control 2007; 18: 1065–1076.
- Jarosz M., Bułhak-Jachymczuk B. *Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych*. Warszawa 2008.
- Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. (red.) *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia*. Wrocław 2010.
- Kamińska A., Grześkowiak E. *Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii*. Farm. Współcz. 2010; 3: 39–43.
- Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., Iwanow K. *Tabele wartości odżywczej produktów spożywczych i potraw*. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2005.
- Lampe W.J. *Nutrition and cancer prevention: small-scale human studies for the 21st century*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 1987–1988.
- National Cancer Institute. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nutrition/Patient/page3#Section_159; odczyt 01.12.2010 r.
- Niezbędny przewodnik dla pacjentów, bliskich, przyjaciół. *Szpiczak*. Charleroi 2008: 33.
- Nutrition and Chronic Kidney Disease*, National Kidney Foundation
- Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Argentyna 2001.
- Szyszkowska A., Puławska M., Karczmarek-Borowska B. *Bisfosfoniary a ryzyko martwicy kości szczęk*. Współcz Onkol 2008; 12: 72–76.
- Vera-Llonch M., Oster G., Ford M. i wsp. *Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma*. J Support Oncol, 2007; 5: 231–235.
- Wahrburg U., Egert S. *Die große Wahrburg / Egert Kalorien- und Nährwerttabelle*. Stuttgart 2009.
- Żylicz Z., Krajnik M. *Sok z żurawin w zapobieganiu i leczeniu zakażeń dróg moczowych u chorych terminalnych. Czy mamy wystarczające dowody, aby wierzyć w jego skuteczność?* Pol Med. Paliat 2002; 1: 85–88.

Jolanta Nowak, Teresa Ogrodna-Balda

Opieka pielęgniarstwa nad chorym na szpiczaka mnogiego

*Nursing care of patient
with multiple myeloma*

Czy nie byłoby wspaniale, gdyby Julia mogła zjeść obiad z wnukiem?

W ubiegłym roku u Julii zdiagnozowano szpiczaka mnogiego. Osłabienie i ból często uniemożliwiają jej cieszenie się codziennymi czynnościami. Mimo, że jest to choroba nieuleczalna, dziś możemy już, dzięki osiągnięciom nowoczesnej medycyny, przedłużyć życie pacjentów. Chcemy pomóc Julii i milionom pacjentów takich jak ona żyć tak normalnie, jak to tylko możliwe.

Szpiczak mnogi to jedna z chorób, w obszarze których nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne. Misją firmy Janssen jest rozwijanie innowacyjnych leków, które leczą takie choroby jak schizofrenia, choroba Alzheimera, HIV / AIDS, wirusowe zapalenie wątroby typu C, gruźlica, łuszczyca, zapalenie stawów, rak prostaty i cukrzyca. Podejmujemy nadzwyczajne wysiłki, aby pacjenci na całym świecie mogli żyć lepiej.

Janssen - Razem każdego dnia dla dobra pacjentów.

Streszczenie

Szpiczak mnogi jest chorobą o charakterze wielopłaszczyznowym, dlatego chory wymaga kompleksowej opieki pielęgniarstwa w wymiarze biopsychospołecznym z uwzględnieniem sfery duchowej. Chory onkologiczny oczekuje ze strony personelu dużo ciepła, troski, cierpliwości, wsparcia, zainteresowania jego problemami oraz fachowej opieki. W procesie leczenia niezmiernie ważną rolę odgrywają bliscy pacjenta. Człowiek, który jest otoczony troskliwą opieką i doświadcza ciepła ze strony bliskich, łatwiej akceptuje chorobę i znosi wszelkie niedogodności. Okres leczenia jest dla chorego czasem zmagania się z lękiem, bólem, powikłaniami po radio- i chemioterapii oraz samym sobą. Rolą pielęgniarki w tym okresie jest aktywne uczestniczenie w procesie leczenia, towarzyszenie choremu i jego rodzinie w trudnych chwilach, poprawa jakości życia oraz edukacja w zakresie samoopieki i samopielęgnacji.

Słowa kluczowe: opieka pielęgniarstwa, radioterapia, chemioterapia, ból, hemodializa, samoopieka, samopielęgnacja

Abstract

Multiple myeloma is an illness of a multifaceted, so patient need comprehensive and complex nursing care in the dimension bio-psycho-social in the spiritual realm. Oncology patient expects from the staff a lot of warmth, concern, patience, support, interest in its problems, and professional and competent care. During the therapy process an extremely important role played relatives of the patient. The man who is surrounded by a warm and loving care of loved ones, easier accept the disease and removes any inconvenience. The treatment period is the time for a patient struggling with anxiety, pain, complications after radiotherapy and chemotherapy. The role of nurses during this period is to actively participate in the healing process, accompany patients and their families in difficult times, improved quality of life and education in self-care and self-nursing.

Key words: nursing, radiotherapy, chemotherapy, pain, hemo-dialysis, self-care, self-nursing

WPŁYW SZPICZAKA MNOGIEGO NA JAKOŚĆ ŻYCIA CHOREGO I JEGO BLISKICH

Rozpoznanie nowotworu jest bardzo trudnym momentem w życiu pacjenta i jego rodziny. Spośród wszystkich chorób ta diagnoza wywiera najsilniejszy wpływ na psychikę człowieka. Informacja o chorobie budzi w człowieku silny lęk, szok, a nawet złość. Chory nie zaczął się jeszcze leczyć, a już ma własne wyobrażenie tego, co go czeka. Natłok informacji, trudne i niezrozumiałe pojęcia medyczne odnośnie do diagnozy, badań, leczenia i rokowania przerażają chorego, nie pozwalają myśleć rozsądnie i logicznie, bo coś niebezpiecznego (choroba) wyrwa go z jego dotąd względnie bezpiecznego świata. Najczęściej tym, co determinuje lęk, jest fragmentaryczna i ogólnikowa wiedza o chorobie, pochodząca z gazet, książek, Internetu, filmów oraz doświadczeń członków rodziny bądź znajomych. Człowiek przestraszony jest bardzo podatny na sugestie innych i bezkrytycznie przyjmuje to, co mówią inni (zwłaszcza chorzy – towarzysze niedoli), a wszystko to prowadzi do tworzenia negatywnych scenariuszy przebiegu i leczenia.

Człowiek funkcjonuje w powiązanych z sobą sferach: biologicznej, psychicznej, społecznej i duchowej. Planując opiekę nad pacjentem, należy o tym pamiętać. Diagnostyka i leczenie nie są możliwe bez jego zgody i współpracy. Oznacza to, że od momentu przyjęcia na oddział należy pozyskać jego zaufanie i wykazać się pełnym profesjonalizmem. Obserwując cały zespół terapeutyczny, chory musi być pewny, że osoby te panują nad procesem leczenia, opieki i że może na nie liczyć nawet w bardzo trudnych sytuacjach.

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) jest chorobą o wymiarze wielopłaszczyznowym, dlatego w momencie przyjęcia chorego na oddział widzimy przed sobą osobę pełną lęku, nierzadko cierpiącą z powodu dolegliwości bólowych, zmęczoną długotrwałą diagnostyką w różnych placówkach medycznych, świadomą czasu, który upłynął od spostrzeżenia pierwszych niepokojących objawów, a także zauważającą zmiany, jakie dokonały się w organizmie wskutek rozwoju choroby. Chory oczekuje od otoczenia ciepła i troskliwej opieki. Bądźmy wyrozumiali i cierpliwie wyjaśniamy tyle razy, ile potrzeba, aby rozwiązać wszystkie jego wątpliwości. Wykażmy zainteresowanie i zaoferujmy chęć pomocy, gdyż choremu nie zawsze jest łatwo o coś poprosić, czasami bowiem nie chce sprawiać kłopotu i absorbować swoimi problemami. Okażmy wrażliwość na różne przejawy tego, co ważne dla chorego, a dla nas – mało istotne. Wykorzystajmy każdy moment kontaktu na poznanie jego potrzeb, a łatwiej nam będzie zaplanować proces pielęgnacji. Efektywna opieka i leczenie nie są możliwe bez wzajemnego zaufania, szacunku i zrozumienia.

Osoby, które dotknęła tak poważna choroba, bardziej niż kiedykolwiek potrzebują wsparcia ze strony rodziny i bliskich im osób. Rola rodziny i przyjaciół w tym trudnym czasie jest nieoceniona. Choroba i zmiany w ustroju będące jej konsekwencją prowadzą do ograniczenia aktywności fizycznej, zawodowej i towarzyskiej, a także zmniejszają samodzielność, naruszają poczucie własnej wartości i społecznej przydatności. Następują

zmiany w hierarchii wartości, dochodzi do zachwiania poczucia sensu życia. Większego niż kiedykolwiek znaczenia nabierają dobra niematerialne (relacje z rodziną i przyjaciółmi, religia i pozyskiwanie aprobaty społecznej). W okresie hospitalizacji chory zostaje pozbawiony naturalnych punktów oparcia psychicznego (praca i aktywność, sposoby wypełniania wolnego czasu). Choroba nie pozostaje bez wpływu na jego rodzinę, która tak samo jak on musi zdecydować o zmianie rytmu życia, przekształca się system wartości, trzeba przeorganizować wiele spraw, poza tym rodzina musi poradzić sobie z paraliżującym ją lękiem, niepewnością, żalem i bezsilnością.

Człowiek chory, otoczony troskliwą i czułą opieką bliskich, łatwiej akceptuje i znosi wszelkie niedogodności wynikające z choroby i leczenia.

Rolą pielęgniarki jest całościowa (kompleksowa) opieka, mająca na celu zaspokojenie wszystkich podstawowych potrzeb chorego i pomoc jego rodzinie, a także edukacja w zakresie samoopieki i samopielęgnacji podczas hospitalizacji oraz pobytu w domu. Choroby o charakterze nowotworowym w świadomości społecznej nadal otoczone są atmosferą niepewności, strachu i podejrzeń, co utrudnia pacjentowi i jego bliskim radzenie sobie z nową sytuacją. W codziennym kontakcie z chorym i jego rodziną nie może zabraknąć przejawów wrażliwości, kompetencji, profesjonalizmu i wzajemnego szacunku całego zespołu terapeutycznego.

UDZIAŁ PIEŁĘGNIARKI W LECZENIU I ŁAGODZENIU BÓLU U CHOREGO NA SZPICZAKA MNOGIEGO

Ból stanowi jedno z najbardziej przykrych i nieprzyjemnych wrażeń zmysłowych zarówno w sferze psychicznej, jak i fizycznej. Jest doznaniem wielowymiarowym i subiektywnym, co wiąże się z brakiem możliwości dokonania ocen bezpośrednich oraz obiektywnych [Dobrogowski, Wordliczek 2004].

Ból nowotworowy jest skutkiem charakteru choroby oraz towarzyszących jej emocji (lęku, gniewu, depresji). Długotrwały ból często prowadzi do wyczerpania fizycznego i psychicznego. Osoby, u których wykryto nowotwór, najczęściej zakładają, że ich celem jest walka o życie, dlatego podczas wizyty u lekarza skupiają się głównie na chorobie, a ból traktują jako kwestię drugorzędą. Ból znacznie ogranicza udział w życiu rodzinnym, społecznym i zawodowym, powoduje, że chory ani na moment nie może zapomnieć o chorobie. Budzi się w nim lęk, traci wiarę w skuteczność leczenia.

Około 70–80% chorych na MM doświadcza bólu związanego bezpośrednio z chorobą, a także wynikającego z procesu diagnostyki i leczenia przeciwnowotworowego. Dotknięci MM uskarżają się głównie na bóle: pleców, dolnego odcinka kręgosłupa, stawów biodrowych lub kolanowych. W związku z chorobą często dochodzi do samostannych lub spowodowanych niewielkim urazem złamań, głównie kręgosłupa, kości długich, miednicy, mostka lub żeber. Wskutek tych problemów chory jest narażony na badania diagnostyczne całego układu kostnego w celu rozpoznania złamań, osteoporozy, osteopenii czy zmian litycznych w kościach. Ponadto chorzy odczuwają bóle związane z samą istotą leczenia przeciwnowotworowego.

Przyczynami bólu ostrego związanego z leczeniem przeciwnowotworowym są [Dobrogowski, Wordliczek 2004]:

- zabiegi diagnostyczne: pobieranie krwi, biopsja szpiku, trepanobiopsja, punkcja lędźwiowa, endoskopia i inne, uzależnione od klinicznego stanu pacjenta;
- chemioterapia: zapalenia błony śluzowej, bóle mięśniowe, bóle stawowe, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, neuropatia obwodowa, wynaczynienia chemioterapeutyków;
- radioterapia: oparzenia skóry, odczyny zapalne, zapalenia błon śluzowych, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, świąd;
- chirurgia: bóle związane z zabiegami operacyjnymi.

Personel medyczny powinien starać się nie tylko ulżyć w cierpieniu, ale także dążyć do zapobiegania destrukcyjnemu wpływowi bólu na tryb życia chorego i jego rodziny. Niejednokrotnie chorzy w czasie wizyty u lekarza lub w trakcie hospitalizacji nie chcą sprawiać wrażenia osób niezadowolonych i marudzących, dlatego nie mówią o tym, co stanowi dla nich najważniejszy problem – o bólu. Niekiedy obawiają się, iż nikt im nie uwierzy, że ból bywa aż tak dokuczliwy, oraz że czują przed nim lęk. Rolą pielęgniarki i całego zespołu terapeutycznego jest zachęcanie chorego do mówienia o tym, co najbardziej go nurtuje i czego się obawia. Jeżeli ból stanowi główny problem, a tak zazwyczaj jest w przebiegu nowotworu, to należy dążyć do szybkiego jego zdiagnozowania i podjęcia decyzji o skutecznym leczeniu. Należy wierzyć choremu, gdy skarży się na ból: widzimy to po jego zachowaniu, mimice czy sposobie poruszania się.

Ocena kliniczna cierpiących z powodu bólu przewlekłego powinna obejmować co najmniej cztery aspekty [Dobrogowski, Wordliczek 2004]:

- diagnostykę: ustalenie przyczyn bólu, a następnie dobranie odpowiedniego leczenia, indywidualnie dla każdego chorego;
- określenie zmian charakteru bólu, jego stopnia natężenia i umiejscowienia;
- ocenę skuteczności zastosowanych metod leczenia;
- monitorowanie stopnia natężenia bólu w czasie oraz w zależności od innych czynników niż zastosowane leczenie: ustalenie ich rodzaju daje możliwość wyeliminowania źródeł dyskomfortu.

Największe znaczenie ma wywiad odpowiednio ukierunkowany i zebrany podczas pierwszej wizyty oraz monitorowanie bólu przez cały okres leczenia. Podczas pierwszej wizyty lekarz musi zdobyć zaufanie chorego, wykazać wiele zrozumienia i cierpliwości. Ważne jest, aby jasno przedstawić plan postępowania diagnostycznego i leczniczego.

Skale oceny bólu

Istnieje wiele prostych metod, które mogą być stosowane do oceny stopnia nasilenia bólu, a w których decydujące znaczenie ma ocena stanu chorego, przedstawiona na odpowiedniej skali za pomocą oznaczeń. Przykładem jest skala oceny liczbowej (numeryczna) [Dobrogowski, Wordliczek 2004]. Należy poprosić chorego, aby określił, jak silny odczuwa ból, wskazując na odpowiednią cyfrę w skali 0–10, przy czym 0 oznacza „wcale nie odczuwam bólu”, a 10 – „najgorszy ból, jaki mogę sobie wyobrazić”. Obserwacja powinna być prowadzona przez co najmniej kilkanaście dni, aby otrzymane wyniki można było uznać za wiarygodne. Inną bardzo przydatną metodą oceny natężenia bólu

jest skala słowna [Krzakowski 2009]. Ma ona charakter czterostopniowy (brak bólu, ból słaby, ból umiarkowany, ból silny) lub pięciostopniowy (skala Likkerta: brak bólu, ból słaby, ból umiarkowany, ból silny, ból nie do zniesienia). Skala ta jest często zalecana i stosowana, ale jej wadą mogą być trudności w interpretowaniu określeń bólu oraz to, że pacjenci rzadko wybierają skrajne wartości.

Przy użyciu wymienionych skal można ocenić także wyniki wdrożonego leczenia, gdzie zamiast wartości opisujących nasilenie bólu należy umieszczać określenia oceniające stopień zmiany jego nasilenia, np. brak ulgi, niewielka ulga, znaczna ulga, całkowita ulga w bólu.

Opieka nad chorym na MM jest dużym wyzwaniem dla całego zespołu terapeutycznego. Personel medyczny powinien zadbać o to, aby chory miał odpowiednie warunki w trakcie hospitalizacji.

Na oddział często przyjmowane są osoby z własnym zaopatrzeniem ortopedycznym, np. gorsetem Jevetta (stosowanym do odciążenia złamanego odcinka kręgosłupa) lub ortopedycznym (odciążającym odcinek lędźwiowy bądź piersiowy kręgosłupa). Zadaniem personelu pielęgniarstwa jest pomoc przy wkładaniu gorsetu, odpowiednim zapięciu i przypominanie o konieczności jego stosowania w przypadku przemieszczania się (badania diagnostyczne, zabiegi pielęgniarstwa, spacer). Ważnym elementem jest zapewnienie balkonika rehabilitacyjnego, który będzie pomocny podczas poruszania się chorego i zapewni mu poczucie bezpieczeństwa oraz ograniczy ewentualne dolegliwości bólowe. Kolejnym i niezwykle ważnym elementem zapewniającym bezpieczeństwo i komfort pacjentowi jest odpowiednie łóżko z udogodnieniami i właściwym materacem (łóżko ortopedyczne). Łóżka te są niższe niż standardowe, co ułatwia pionizację i zmianę pozycji chorym ze zmianami w układzie kostnym i dolegliwościami bólowymi. Jest to niezwykle ważne również dla personelu pielęgniarstwa, ponieważ ułatwia pielęgnację i opiekę nad chorym (nierzadko leżącym lub poruszającym się z trudem), pacjentowi zaś daje poczucie bezpieczeństwa oraz samodzielności i samowystarczalności.

Charakterystyka zachowań sugerujących występowanie bólu [Dobrogowski, Worliczek 2004]:

- wyraz twarzy (grymasy);
- aktywność ruchowa (sposób poruszania się, zatrzymywanie się podczas chodzenia, polegiwanie w łóżku);
- usposobienie (drażliwość);
- reakcje słowne (prośby o pomoc przy poruszaniu się);
- postawa ciała, gesty (utykanie, częsta zmiana pozycji ciała lub siedzenie nieruchomo w jednej pozycji);
- zachowania mające ograniczyć ból (przyjmowanie leków, zmniejszenie aktywności, stosowanie gorsetu, laski, balkonika).

Opieka pielęgniarstwa nad osobą cierpiącą, z którą kontakt słowny jest utrudniony lub nie potrafi ona albo nie chce współpracować z personelem, powinna polegać na wnikliwej obserwacji jej zachowań. Wnioski mogą być pomocne w trakcie pomiaru bólu.

Często chorzy nie są przekonani do stosowania silnych leków przeciwbólowych, gdyż boją się efektu uzależnienia. Pacjent powinien być świadomy, że ból można leczyć i że należy z nim walczyć. Opanowanie bólu opiera się nie tylko na jego łagodzeniu, ale – co jest niezwykle istotne – ma na celu poprawę komfortu i jakości życia.

Wszystkie poznane metody leczenia bólu zmierzają w kierunku usunięcia przyczyny albo zmiany stopnia jego odczuwania przez chorego. Leczenie bólu u chorych na MM

opiera się na stosowaniu bezpiecznych środków farmakologicznych według drabiny analgetycznej zdefiniowanej przez World Health Organization. Lekarz określa, które środki przeciwbólowe są najskuteczniejsze i najlepiej tolerowane przez chorego na różnych etapach choroby. Można również zastosować niefarmakologiczne metody leczenia bólu, np. techniki behawioralne. Ponadto wykorzystuje się inne metody, m.in. akupunkturę, delikatne masaże, akupresurę, techniki relaksacyjne. W zależności od stanu klinicznego, a także możliwości i umiejętności pacjenta, zespół specjalistów podejmuje decyzje odnośnie do stosowania alternatywnych metod walki z bólem. Rehabilitacja należy do bardzo ważnych elementów składowych leczenia, bowiem dzięki niej chory poprawia swoją sprawność, nabiera wiary w siebie.

Podsumowanie

Niemal każdy z objawów nowotworu może być skutecznie leczony. Nie zapominajmy o tym w przypadku bólu. Rolą pielęgniarki jest pomoc w uświadomieniu choremu, że ból nie można lekceważyć, że nie może być on przyczyną lęku, wyczerpania psychicznego i fizycznego oraz pozbawienia przyjemności czerpanych z codziennego życia i otaczającego świata. Pomóżmy pacjentowi żyć bez bólu i nauczmy go akceptować ograniczenia w okresie przejściowym (choroba), dzielić siły i czas w zależności od jego możliwości. W okresie silnych dolegliwości bólowych, oprócz podania środków farmakologicznych, nie zapominajmy o uszanowaniu suwerenności i wrażliwości chorego, okażmy mu dużo ciepła, troski, cierpliwości i zainteresowania. Jest to nie mniej ważne niż podanie kolejnego leku przeciwbólowego.

POSTĘPOWANIE PIELĘGNIARSKIE Z CHORYM PODDANYM RADIOTERAPII

Radioterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia onkologicznego, wykorzystującą promieniowanie jonizujące. Stosuje się ją w onkologii do leczenia chorych na nowotwory oraz w celu łagodzenia bólu związanego z rozsianym procesem nowotworowym. Współczesna radioterapia to metoda skutecznej i bezpiecznej walki z nowotworami. Jest leczeniem miejscowym lub miejscowo-regionalnym, stosowanym jako metoda samodzielna lub w skojarzeniu z innymi sposobami leczenia. Wstępne planowanie leczenia ma na celu możliwie jak największą ochronę tkanek zdrowych. Zdarzają się jednak działania niepożądane, które zależą od obszaru leczenia, wielkości napromienianej tkanki, frakcjonowania, dawki całkowitej, rodzaju promieniowania, cech indywidualnych oraz ogólnego stanu chorego [Nowicki 2009].

Przygotowanie chorego na szpiczaka mnogiego i jego rodziny do samoopieki i samopielęgnacji po radioterapii

Chory i jego najbliższa rodzina mają pełne prawo do świadomego współuczestniczenia w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia, opieki pielęgnacyjnej oraz samoopieki.

Atmosfera zaufania, miłości, zrozumienia, akceptacji i obecność osób bliskich jest niezbędna do zmagania się z chorobą i podjęcia walki o zdrowie. Bardzo istotną rolę w leczeniu chorego na MM odgrywa edukacja jego samego i rodziny, za co jest odpowiedzialna pielęgniarka [Krasuska, Turowski 1996]. Proces edukacji rozpoczyna się w momencie przyjęcia chorego na oddział i trwa przez cały jego pobyt. Ma na celu przygotowanie do samoopieki i samopielęgnacji w warunkach domowych.

Działania niepożądane radioterapii, nazywane odczynami popromiennymi, mają charakter indywidualny. Objawy popromienne stanowią reakcję prawidłowych tkanek na napromienianie. Ze względu na czas wystąpienia oraz zasięg objawów odczynu dzielimy – odpowiednio – na:

- wczesne (pojawiają się w czasie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu);
- późne (występują ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia);

oraz

- miejscowe (występują w obszarze napromienianych tkanek i manifestują się ostrym lub podostrym stanem zapalnym; zwykle ustępują po kilku tygodniach, ale czasami wymagają leczenia);
- ogólne (objawiają się pogorszeniem samopoczucia, osłabieniem, sennością, a także zmianami obrazu krwi: leukopenią, małopłytkowością i niedokrwistością).

Właściwe przygotowanie chorego do radioterapii wpływa na powodzenie leczenia, ponieważ zmniejsza lęk przed nieznanym, poprawia samopoczucie i budzi zaufanie do zespołu terapeutycznego. Na tym etapie chory i jego rodzina powinni otrzymać pełne informacje i wskazówki odnośnie do przebiegu radioterapii, działań niepożądanych, diety i pielęgnacji skóry.

Zalecenia ogólne dla pacjentów poddawanych radioterapii

- Z pytaniami dotyczącymi choroby i radioterapii (tj. szczegółów leczenia, działań niepożądanych, samoopieki i samopielęgnacji) zwracaj się do osób kompetentnych (lekarz, pielęgniarka, psycholog, technik radioterapii, dietetyczka, rehabilitant), które mogą udzielić ci właściwej odpowiedzi.
- W trakcie leczenia dbaj o siebie, aby chronić swoje zdrowie i przyczynić się do powodzenia terapii.
- Radioterapia jest bezbolesna, nie pozostawia radioaktywności i nie stanowi zagrożenia dla twojej rodziny i bliskich.
- Jeżeli odczuwasz dolegliwości bólowe, zgłoś swój problem lekarzowi prowadzącemu. Bądź świadomy, że nie musisz żyć z bólem. Leczenie bólu jest bardzo zaawansowane, a liczba metod i dostępność środków – bardzo duża. Ból można kontrolować.
- Przed zabiegiem najlepiej ubrać się w rzeczy, które łatwo zdjąć i ponownie założyć.
- W czasie zabiegu musisz leżeć nieruchomo, ale nie wstrzymuj oddechu – oddychaj normalnie.
- Pamiętaj, że w czasie zabiegu przez cały czas ktoś nad tobą czuwa. Jesteś obserwowany na monitorze, urządzeniem steruje wyszkolony technik.
- Jeśli odczuwasz jakieś dolegliwości lub dyskomfort w trakcie naświetlań, natychmiast poinformuj o tym terapeutę, zabieg można bowiem przerwać w każdej chwili.
- Oznaczenia w polu naświetlań, wykonane kolorowym tuszem, traktuj ostrożnie podczas kąpieli. Oznaczeń tych nie wolno zmywać aż do zakończenia leczenia. Gdy

linie zaczną blednąć, lekarz poprawi je, aby były dobrze widoczne. Nigdy nie rób tego samodzielnie.

- Przemieszczając się z oddziału, w którym przebywasz, do zakładu radioterapii nie zapominaj o założeniu i zabraniu sprzętu ortopedycznego (gorset ortopedyczny, balkonik), które ułatwią ci poruszanie się, zabezpieczą przed dodatkowymi urazami i bólem oraz zapewnią poczucie bezpieczeństwa.

Zalecenia pielęgnacyjne w trakcie i po radioterapii

- Skórę w obszarze leczenia traktuj bardzo delikatnie, osuszaj ją przez dotyk, nie ściskaj, nie trzymaj i nie drap.
- Myj ciało pod prysznicem zamiast się kąpać.
- Nie używaj w leczonym obszarze żadnych mydeł, dezodorantów, balsamów, kosmetyków, leków, perfum ani innych substancji bez konsultacji z lekarzem.
- Na napromienianej części ciała noś luźną, przewiewną, miękką odzież, wykonaną z włókien naturalnych (bawełny, lnu bądź jedwabiu). Niektóre części odzieży (biustonosz, pasek) mogą powodować podrażnienia i otarcia naskórka.
- Nie używaj plastra samoprzylepnego na leczonej skórze.
- Nie ogrzewaj ani nie ochładzaj (plastry rozgrzewające, worki z lodem) leczonego obszaru.
- Chronić leczoną skórę przed urazami.
- Jeżeli okolica napromieniana wymaga golenia, używaj wyłącznie maszynki elektrycznej, w żadnym wypadku nie stosuj żyletek czy ostrych nożyków. Nie stosuj żadnych kremów przed goleniem i preparatów do depilacji.
- Leczony obszar chronić przed zimnem, mrozem i słońcem. W miarę możliwości zakryj napromieniany obszar przed wyjściem na zewnątrz, w przypadku skóry głowy – chustką, kapeluszem, czapką, natomiast w przypadku pozostałych części ciała zalecane są przewiewne tkaniny.
- Nie usuwaj na siłę śladów po radioterapii, same z czasem zbledną lub całkowicie znikną.
- Twoja skóra w okolicy napromieniania w przyszłości może być bardziej podatna na zimno i ciepło oraz szybciej ulegać poparzeniom słonecznym (używaj kremów z wysokim filtrem przeciwsłonecznym).
- W trakcie radioterapii i po jej zakończeniu mogą się pojawić w obszarze leczenia problemy skórne o różnym stopniu nasilenia (rumień skóry, obrzęk i zwiększenie wrażliwości skóry). Rumień skóry może mieć postać łagodną o barwie od lekko różowej do głębszej i przydymionej. Niekiedy w trakcie leczenia objawy skórne mogą się nasilać, skóra może być sucha, swędząca i łuszcząca się [Nowicki 2009]. Jeżeli zauważysz je u siebie, poinformuj o nich lekarza lub pielęgniarkę, a oni odpowiedzą ci, w jaki sposób radzić sobie w takich sytuacjach, jakich środków należy użyć do złagodzenia objawów. W przypadku zmian suchych można zastosować np. aerozol (Panthenol) lub inne preparaty polecane na danym oddziale, natomiast gdy odczyn na skórze ma charakter wilgotny, można użyć np. kremu kojąco-łagodzącego Radiosun, Linomag, maści ozonowej Olvizone i innych preparatów preferowanych w twoim ośrodku radioterapii. W obu wypadkach należy pamiętać o wietrzeniu naświetlanego obszaru.
- Zwróć uwagę na wymienione objawy i zalecenia, ponieważ brak pielęgnacji skóry napromienianej może prowadzić do nasilenia zmian popromiennych, będących powodem dolegliwości bólowych, dyskomfortu i wydłużenia się okresu gojenia.
- Podczas radioterapii możesz odczuwać osłabienie, brak energii, znużenie, ospałość, brak koncentracji, złe samopoczucie, senność. Pamiętaj: są to typowe odczucia wy-

kające z prowadzonego leczenia. W związku z tym nie prowadź forsownego trybu życia bez wyraźnej potrzeby. Jeżeli czujesz się zmęczony w ciągu dnia, zrób sobie drzemkę lub zrelaksuj się poprzez spacer, czytanie ulubionej literatury, słuchanie muzyki.

Zalecenia dietetyczne w trakcie i po radioterapii

- Stosuj dietę niskotłuszczową.
- Jedz 5 lub 6 posiłków dziennie o mniejszej objętości.
- Jedz, kiedy masz ochotę, nawet jeżeli to nie jest pora posiłku.
- Pij dużo płynów obojętnych (woda mineralna niegazowana, woda przegotowana, słaba herbata, kompoty), wystrzegaj się natomiast świeżo wyciśniętych soków owocowo-warzywnych, napojów alkoholowych oraz gazowanych.
- Jedzenie traktuj jak przyjemność (estetyczny wygląd, zapach, urozmaicenie posiłków oraz miła atmosfera otoczenia). Kontroluj swoją masę ciała, aby nie dochodziło do jej zmniejszenia.
- Pamiętaj o zasadach zdrowego żywienia. Posiłki powinny być lekkostrawne, z małą zawartością tłuszczu, ale o większej zawartości białka. Najlepiej, aby były gotowane na parze, w wodzie lub pieczone w folii, przygotowywane ze świeżych produktów. Wskazane jest, aby zawierały produkty zbożowe (kasza, ryż, makaron) oraz pełnowartościowe białko w postaci chudego mięsa (drób, cielęcina, schab) i chudych ryb, jaja (gotowane, jajecznica na parze, lane ciasto, omlety), a także produkty mleczne pod różnymi postaciami. Nie wolno również zapominać o warzywach i owocach, które można przygotowywać i podawać pod różnymi postaciami (pieczone, duszone, soki pasteryzowane, przeciera).
- Jeżeli wystąpi biegunka, trzeba unikać produktów mlecznych, surowych owoców, warzyw oraz produktów z dużą zawartością błonnika.

Podsumowanie

Opieka pielęgniarstwa nad chorym napromienianym powinna mieć charakter kompleksowy i być prowadzona w oparciu o rozpoznanie potrzeb i problemów pielęgnacyjnych. Odpowiednio dobrany model opieki przyczyni się do poprawy jakości życia chorych w trakcie i po radioterapii, przede wszystkim zmniejszy liczbę i częstość powikłań, co wpłynie na skrócenie czasu hospitalizacji i oszczędzenie choremu dodatkowego bólu.

PRZYGOTOWANIE CHOREGO NA SZPICZAKA MNOGIEGO I JEGO RODZINY DO TERAPII CYTOSTATYKAMI

Chemioterapia jest metodą leczenia polegającą na podawaniu choremu chemioterapeutyków zwanych cytostatykami. Stosowanie cytostatyków jest jednym z powszechnych sposobów leczenia MM. Cytostatyki są preparatami ukierunkowanymi na niszczenie dzielących się intensywnie komórek nowotworowych. Problem szybkich podziałów dotyczy również prawidłowych komórek, będących budulcem tkanek w ustroju (komórek naskórka, szpiku kostnego, nabłonka jelitowego). Ze względu na to, że cytostatyki nie

działają wybiórczo, oprócz efektu leczniczego dochodzi również do działań ubocznych chemioterapii [Wronkowski, Brużewicz 2007].

Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o rodzaju planowanej chemioterapii, bierze pod uwagę typ nowotworu, stopień zaawansowania, lokalizację, stopień, w jakim upośledza czynność organizmu, a także stan ogólny chorego [Nowicki 2009]. Przed podaniem pierwszego cyklu chemioterapii lekarz wyjaśnia choremu i jego rodzinie wszystkie ich wątpliwości odnośnie do planowanego leczenia, rokowania i ewentualnych powikłań, chory musi bowiem świadomie podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia. Czas trwania chemioterapii zależy od rodzaju nowotworu, stosowanych leków, reakcji chorego na prowadzone leczenie oraz stanu klinicznego.

Do obowiązków pielęgniarki należy umiejętne przygotowanie pacjenta do terapii poprzez przekazanie informacji na temat podawanych leków, sposobu odżywiania i mogących wystąpić działań niepożądanych. Chorego należy w przystępny sposób poinformować, jaką drogą będą podawane cytostatyki, jak długi będzie czas podawania oraz na co powinien zwrócić uwagę podczas wchłaniania się preparatu. Informacje te są niezbędne, ponieważ w dużej mierze ograniczają ewentualne powikłania.

Podawanie cytostatyków wiąże się z częstym występowaniem objawów niepożądanych, które mogą się ujawnić w trakcie leczenia, a także w różnym okresie po jego zakończeniu. Powikłania te można podzielić na:

- natychmiastowe – pojawiają się w ciągu kilku godzin lub kilku dni od rozpoczęcia leczenia; należą do nich m.in.: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, odczyny uczuleniowe, wynaczynienia leku poza obręb naczyń;
- wczesne – występują w pierwszych tygodniach leczenia; zalicza się do nich m.in.: leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, biegunkę, zaparcia, wypadanie włosów;
- późne – mogą nie wystąpić wcale lub pojawić się kilka lat po zakończeniu leczenia, są trudne do przewidzenia i bardzo zróżnicowane, a ryzyko ich wystąpienia zależy przede wszystkim od rodzaju zastosowanej chemioterapii, ewentualnego skojarzenia chemioterapii z radioterapią oraz od stanu ogólnego pacjenta i przebytych chorób; do najczęściej występujących późnych powikłań należą choroby serca, płuc, nerek oraz bezpłodność, a także wtórne nowotwory.

Opieka pielęgniarstwa nad chorym na szpiczaka mnogiego w okresie chemioterapii

Opieka pielęgniarstwa nad chorymi poddawany chemioterapii powinna być kompleksowa i wynikać z ich rozpoznanych potrzeb i problemów. Najważniejszym elementem w pracy pielęgniarki jest nadzór nad prawidłowym i bezpiecznym podawaniem leków cytostatycznych. Mogą one powodować wiele działań niepożądanych, dlatego opieka nastawiona jest na obserwację tych objawów i systematyczne ich łagodzenie.

Przed rozpoczęciem leczenia zespół terapeutyczny przedstawia choremu możliwości podawania cytostatyków. Uzależnione jest to od rodzaju, dawki leku i stanu ogólnego pacjenta. Preparaty te mogą być podawane doustnie w postaci tabletek, dożylnie w formie wlewów lub iniekcji oraz podskórnie jako wstrzyknięcia i dokanałowo. Dożylnie leki cytostatyczne podawane są przez żyłę obwodową, port podskórny lub przez centralny cewnik żylny (CVC – *central venous catheter*). Port zakładany jest w warunkach sali operacyjnej, CVC zakłada lekarz anestezjolog, natomiast o wyborze żyły obwodowej

decyduje pielęgniarka. Wybór żyły obwodowej jest bardzo ważną czynnością ze względu na możliwość wystąpienia najgroźniejszego powikłania, czyli wynaczynienia leku poza obręb naczynia. Do podawania cytostatyków powodujących martwicę po ich wynaczynieniu w miarę możliwości preferowane jest wkłucie centralne.



Ryc. 12.1. Centralny cewnik w żyłę szyjną wewnętrzną z prawidłowo wykonanym opatrunkiem

Wkłucie centralne (CVC) polega na wprowadzeniu cewnika do dużego naczynia – żyły centralnej (np. żyły szyjnej wewnętrznej, żyły szyjnej zewnętrznej, żyły podobojczykowej, żyły udowej). O wyborze miejsca wprowadzenia CVC decyduje lekarz, biorąc pod uwagę wiek chorego, sytuację zdrowotną, przeznaczenie cewnika oraz stan układu żylnego.

Korzyści wynikające z założenia CVC to głównie:

- bezpieczne podawanie cytostatyków (leków drażniących naczynia krwionośne);
- ograniczenie do minimum bólu i lęku związanych z częstą wymianą wkłuć obwodowych;
- możliwość pomiaru ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ);
- podawanie leków działających drażniąco na śródbłonek naczyń ze względu na ich osmolarność (np. żywienie pozajelitowe);
- możliwość prowadzenia długotrwałej terapii dożylnych;
- dobry dostęp naczyniowy w zabiegach plazmaferezy i separacji;
- możliwość podania dużej ilości płynów w krótkim czasie;
- możliwość pobierania próbek krwi do badania;
- komfort codziennego funkcjonowania, zapewniający swobodę ruchów.

Aby CVC mógł spełniać swoje zadanie i nie stanowił zagrożenia dla życia (sepsa odcewnikowa), należy przestrzegać zasad jego prawidłowego użytkowania i pielęgnacji. Wskazane jest ponadto prowadzenie okresowych szkoleń z tego zakresu dla personelu medycznego.

Do ogólnych zasad postępowania z CVC należą:

- wyjaśnienie pacjentowi (aby zmniejszyć jego lęk) przed założeniem CVC celu wykonywanego zabiegu, a także sprawdzenie, czy nie jest uczulony na heparynę, lignokainę i inne leki oraz środki dezynfekcyjne wykorzystywane w trakcie zabiegu i pielęgnacji;
- zachowanie jałowości chirurgicznej w trakcie zakładania CVC;
- obserwacja chorego po zabiegu pod kątem ewentualnych powikłań, o których powinien być wcześniej poinformowany (pomiar parametrów życiowych, takich jak tętno, ciśnienie tętnicze, oddech, rentgen klatki piersiowej 2 godz. po zabiegu);

- przestrzeganie zasad aseptyki i antyseptyki przy każdej manipulacji CVC;
- przepłukiwanie każdego kanału CVC 0,9% roztworem NaCl i zabezpieczanie roztworem heparyny (wg schematu przyjętego na oddziale);
- przestrzeganie regularnej zmiany opatrunków zabezpieczających CVC; opatrunki powinny być bezpieczne i komfortowe oraz łatwe do założenia i zdejmowania. W pielęgnacji dopuszczalne są wszystkie opatrunki w zależności od stanu miejsca wkłucia. Opatrunek jałowy gazowy preferowany jest w pierwszej dobie po założeniu oraz gdy miejsce wkłucia nie jest zagojone i obserwujemy wyciek krwi oraz sączenie z miejsca wkłucia (zmiana 1 raz dziennie). Opatrunek włókninowy zmienia się co 48 godzin. Preferowany jest opatrunek przezroczysty, np. Tegaderm – wodoodporny, nieprzepuszczalny dla cieczy, bakterii i wirusów, trudniej ulegający uszkodzeniom, dobrze stabilizujący cewnik w naczyniu oraz ekonomiczny, gdyż może być wymieniany co 5–7 dni, a ponadto pozwala na stałą obserwację miejsca wkłucia [Pawińska, Piegoń 2004]. Natychmiast należy wymienić opatrunek, jeżeli jest wilgotny, luźny, zanieczyszczony lub uszkodzony. Każdy opatrunek opisujemy datą i odnotowujemy w dokumentacji pielęgniarstwa. Ważne, aby pamiętać o codziennej wymianie opatrunku i kontrolowaniu miejsca wkłucia u chorych z ograniczonym kontaktem słownym, nieprzytomnych, gorączkujących;
- mycie i dezynfekowanie rąk oraz nakładanie rękawiczek przed każdym kontaktem z CVC;
- dezynfekowanie ujścia drenów cewnika przed każdym otwarciem i podłączeniem linii infuzyjnych;
- przepłukanie cewnika 0,9% roztworem NaCl po podaniu leków, antybiotyków, żywienia pozajelitowego, krwi i preparatów krwiopochodnych, leków cytostatycznych;
- podawanie preparatów żywienia pozajelitowego przez odrębny kanał;
- wymiana co 24 godz. połączeń, przez które podaje się leki (kraników, przedłużaczy do pomp infuzyjnych oraz aparatów do infuzji);
- ograniczanie do minimum manipulacji przy CVC;
- przestrzeganie zasad aseptyki przy zmianie opatrunków (jałowe rękawiczki, płyn do dezynfekcji miejsca wkłucia o szerokim spektrum działania; w przypadku skóry podrażnionej prowadzonym leczeniem można zastosować indywidualnie dobrany środek dezynfekcyjny, natomiast w przypadku złuszczonej się, pękającej i bardzo bolesnej skóry 0,9% roztwór NaCl i jałowy opatrunek);
- w miejscu założenia cewnika nie powinno się rutynowo i profilaktycznie stosować antybiotyków, ponieważ sprzyja to selekcji szczepów opornych oraz nadkażeniom grzybiczym [Pawińska, Piegoń 2004];
- w przerwach między infuzjami końcówki cewnika muszą być szczelnie zamknięte i zabezpieczone jałowymi koreczkami;
- codzienne sprawdzanie drożności nieużywanych odprowadzeń cewnika (przez odciąganie krwi i przepłukiwanie 0,9% roztworem NaCl); nie wolno udrażniać na siłę;
- jeżeli w miejscu założenia cewnika pojawi się zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie, ból lub wyciek ropny (w tym ostatnim przypadku pobieramy wymaz do badania bakteriologicznego), należy natychmiast powiadomić lekarza, który zadecyduje o dalszym postępowaniu; jeżeli pacjent gorączkuje, pobieramy krew na posiew z dwóch niezależnych źródeł (cewnik centralny i żyła obwodowa), postępując według obowiązującej procedury. W przypadku usunięcia wkłucia z powodu infekcji pobieramy 5 cm końcówki cewnika do jałowego i suchego naczynia i wysyłamy do pracowni bakteriologicznej;

- edukacja pacjenta w zakresie samoopieki i samokontroli w trakcie posiadania cewnika naczyniowego (dbanie o higienę całego ciała, codzienna zmiana bielizny i ubrania, zwrócenie uwagi na cewnik w czasie kąpieli – aby nie doszło do uszkodzenia opatrunku i zalanania końcówek drenów, zgłaszanie niepokojących objawów).

Powikłania chemioterapii

Wynaczynienie

Wynaczynienie to przypadkowe przedostanie się do otaczających żyłę tkanek silnie drażniącego i szkodliwego leku, co w konsekwencji może doprowadzić do martwicy danego obszaru. Na ogół wynaczyniony lek powoduje silny ból i pieczenie w okolicy wprowadzenia kaniuli. Obrzęk i silne zaczerwienienie rozwijają się później, a nacieczenie tkanek – w ciągu kilku dni. Martwica i owrzodzenie rozwijają się w ciągu 7–28 dni. Zazwyczaj nie ma możliwości, aby takie zmiany samoistnie się goiły – wymagają zaopatrzenia chirurgicznego, a także leczenia środkami przeciwbólowymi [Krzakowski 2001].

Personel pielęgniarstwa podający leki cytostatyczne powinien być odpowiednio przeszkolony w zakresie zasad ich podawania oraz postępowania w razie wynaczynienia. Miejsce wkłucia należy starannie wybrać. Przy wprowadzaniu kaniuli trzeba unikać małych i kruchych żył, kończyn obrzękniętych i porażonych. Zalecanym miejscem wkłucia jest przedramię – z uwagi na widoczne, szerokie żyły oraz brak stawów. Wewnętrzna strona nadgarstka jest szczególnie niekorzystnym miejscem z powodu powierzchownego przebiegu naczyń krwionośnych, nerwów i ścięgien. Należy starać się nie dokonywać wkłucia w zgięciu łokciowym, ponieważ w tej okolicy pierwsze objawy odczynu są trudne do oceny. Przed podaniem i po podaniu cytostatyków kaniulę powinno się przepłukać 0,9% roztworem NaCl. Osoby starsze, które mają kruche żyły o małej średnicy, są bardziej narażone na owrzodzenia, obejmujące całe drzewo żyłne. Szczególna ostrożność jest zalecana podczas podawania leków osobom niespokojnym i pobudzonym. Miejsce wkłucia powinno być cały czas dostępne w celu prowadzenia kontroli wzrokowej przez pielęgniarkę.

Zalecenia dla chorego poddanego chemioterapii

- Obserwuj miejsce podawania leku.
- Zwróć uwagę na prawidłowe zabezpieczenie miejsca wkłucia (odpowiednie umocowanie kaniuli opatrunkiem zabezpieczającym przed wysunięciem lub wyrwaniem).
- Podczas podawania leku staraj się nie wykonywać zbędnych czynności oraz gwałtownych ruchów, w ten sposób ograniczysz ewentualne samoistne usunięcie wkłucia.
- Podczas czynności higienicznych, takich jak mycie rąk i kąpiel, zwróć uwagę, czy opatrunek nie jest mokry, gdyż może wtedy dojść do odklejenia i wysunięcia kaniuli.
- Samodzielnie nie wykonuj żadnych czynności mających na celu lepsze zabezpieczenie wkłucia, nie zawijaj bandażem – powinno ono być odkryte, aby w każdym momencie pielęgniarka miała do niego dostęp i mogła je obserwować.
- Nigdy nie odłączaj samodzielnie kroplówek, a w razie jakichkolwiek wątpliwości zaciśnij dren i wezwij pielęgniarkę.
- Niezwłocznie poinformuj pielęgniarkę w przypadku wystąpienia niepokojących objawów podczas podawania cytostatyków (ból, pieczenie, swędzenie, obrzęk, zmiana zabarwienia skóry).

Podczas podawania leków cytostatycznych najważniejsza jest współpraca pacjenta z personelem. Zauważone i w porę zgłoszone przez chorego objawy mogą nie pozostawić żadnych następstw. Oddziały podające leki cytostatyczne dysponują procedurami postępowania w przypadku wynaczynienia tego rodzaju leków.

Nudności i wymioty

Częstym i bardzo dokuczliwym objawem towarzyszącym leczeniu cytostatykami są nudności i wymioty. Wymioty mogą doprowadzić do wielu powikłań: odwodnienia, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, niedożywienia, pogorszenia samopoczucia. Podstawową zasadą podawania środków przeciwwymiotnych jest właściwy ich dobór oraz zastosowanie w odpowiednim czasie [Jakubowska, Faleńczuk 2005].

Dobór leków przeciwwymiotnych i częstość ich podawania to sprawa indywidualna i uzależniona od rodzaju chemioterapii. Rolą pielęgniarki jest wyjaśnienie pacjentowi, jakie dolegliwości może odczuwać, jak powinien się zachować i jak umiejętnie stosować niefarmakologiczne metody, mogące w dużej mierze ograniczyć wystąpienie wymiotów. Pielęgniarka powinna przygotować dla chorego miski nerkowate, ligninę i jednorazowe ręczniki, aby miał je w zasięgu ręki w przypadku wymiotów.

Niefarmakologiczne metody ograniczające występowanie nudności i wymiotów – zalecenia dla pacjenta

- Stosuj dietę lekkostrawną, wysoko energetyczną i wysoko białkową, w razie wątpliwości skorzystaj z zaleceń dietetycznych opracowanych dla chorych leczonych na oddziale.
- Pokarmy spożywaj w ilościach mniejszych niż zazwyczaj, ale częściej, zwłaszcza wtedy, gdy poczujesz głód.
- Unikaj pokarmów tłustych, smażonych, słodkich, mocno solonych i pikantnych oraz o intensywnym zapachu.
- Starannie i wolno przeżuвай pokarmy, aby polepszyć trawienie.
- Staraj się jeść posiłki o temperaturze pokojowej, ponieważ są lepiej tolerowane.
- Jeżeli nie masz zmian zapalnych w jamie ustnej, możesz złagodzić dolegliwości napojami kwaśnymi, np. słabą herbatą lub wodą z cytryną.
- Staraj się, aby pomieszczenie, w którym spożywasz posiłek, było dobrze wentylowane; w ten sposób ograniczysz intensywny zapach pożywienia.
- Po jedzeniu staraj się odpocząć około 2 godzin w pozycji siedzącej lub półsiedzącej.
- W momencie wystąpienia nudności oddychaj głęboko i powoli.
- Unikaj drażniących zapachów, np. perfum, mydeł zapachowych, dymu.
- Staraj się zająć czymś przyjemnym (czytanie książki, oglądanie telewizji lub rozmowa z drugą osobą) i skupić na tym uwagę.
- Kilka razy dziennie płucz usta, myj zęby po każdym posiłku.
- W razie wystąpienia nudności czy wymiotów zgłoś to pielęgniarce lub lekarzowi, gdyż konieczne będzie podanie dodatkowych leków przeciwwymiotnych.

Zaburzenia smaku

W trakcie chemioterapii chorzy zgłaszają czasami, że odczuwają metaliczny smak w ustach, gorycz, jak też swego rodzaju niesmak do niektórych potraw. Zaburzenia smaku są spowodowane dużą różnorodnością podawanych leków. Aby zmniejszyć te dolegliwości:

- należy zadbać o odpowiednią atmosferę w czasie posiłków, a pomieszczenie, w którym się je spożywa – przewietrzyć;
- posiłki powinny być urozmaicone, kolorowe, estetycznie przygotowane i podane;
- zaleca się potrawy o bardziej wyrazistym smaku i zapachu;
- można – w celu ograniczenia metalicznego smaku w ustach – ssać cukierki lub żuć gumę bezcukrową.

Zmiany skórne

W wyniku stosowania cytostatyków dochodzi niekiedy do zmian skórnych w postaci zaczerwienienia, swędzenia, łuszczenia, suchości lub wyprysków. Paznokcie mogą się stać kruche i łamliwe. Opieka pielęgniarstwa polega na obserwacji i systematycznym kontrolowaniu skóry pacjenta oraz edukacji w zakresie samopielęgnacji i samokontroli.

Zalecenia dla pacjenta

- Myj całe ciało pod prysznicem, natomiast unikaj kąpeli w wannie.
- Myj się wilgotną gąbką i delikatnym mydłem.
- W wilgotną skórę wcieraj delikatne balsamy.
- Unikaj perfum i wód kolońskich zawierających alkohol.
- W miarę możliwości unikaj słońca, gdyż może to zwiększyć negatywny wpływ niektórych leków na skórę.
- Przy wykonywaniu prac domowych chroń paznokcie, używając rękawic.
- W razie wystąpienia zmian skórnych lub łuszczenia się skóry zgłoś to lekarzowi bądź pielęgniarce, a zastosowane zostaną maści albo pudry o działaniu natłuszczającym, przeciwzapalnym, odczulającym.
- Pamiętaj, że zmiany skórne w postaci przebarwień mają charakter krótkotrwały i całkowicie znikają po zakończeniu terapii.



Ryc. 12.2. Zmiany skórne rąk po chemioterapii

Leukopenia

Na skutek chemioterapii zmniejsza się liczba białych krwinek (leukopenia) odpowiedzialnych za odporność organizmu, chory jest wtedy bardziej podatny na różnego rodzaju infekcje. Wystąpienie gorączki powyżej 38°C, dreszcze, kaszel, katar, ból gardła lub inne objawy należy skonsultować pilnie z lekarzem prowadzącym. Personel medyczny powinien przede wszystkim ograniczyć kontakt chorego z potencjalnymi źródłami infekcji, a także pouczyć go, w jaki sposób ma postępować, aby do niej nie doszło.

W opiece nad chorym cały zespół terapeutyczny powinien przestrzegać zasad aseptyki i antyseptyki oraz wdrażać reżim sanitarny w jego otoczeniu.

Zalecenia dla pacjenta

- Dbaj codziennie o higienę całego ciała i jamy ustnej.
- Codziennie zmieniaj bieliznę osobistą, piżamę i pościel.
- Pamiętaj o częstym myciu i dezynfekcji rąk preparatami dostępnymi na oddziale.
- Zakładaj maseczkę chirurgiczną podczas kontaktu z innymi osobami i wymieniaj ją przynajmniej raz dziennie lub częściej, w zależności od potrzeby.
- Przypominaj odwiedzającym o konieczności zakładania odzieży ochronnej (maseczka, fartuch) oraz myciu i dezynfekcji rąk.
- Unikaj osób z infekcjami i chorobami zakaźnymi.
- W zakresie diety stosuj się do zaleceń lekarza, pielęgniarki i dietetyczki (zalecana jest dieta niskotłuszczowa, wybieraj produkty pasteryzowane, unikaj pokarmów nieświeżych i surowych).
- W razie wystąpienia niepokojących objawów (gorączka powyżej 38°C, dreszcze, kaszel, katar, bóle gardła lub inne) zgłoś to natychmiast lekarzowi lub pielęgniarce.

Małopłytkowość

Leki stosowane w chemioterapii mogą wpłynąć na zdolność szpiku kostnego do wytwarzania płytek krwi, czyli komórek uczestniczących w krzepnięciu. Ten stan nazywany jest małopłytkowością. Na skórze mogą się pojawić siniaki, może też dojść do krwawienia z nosa, błon śluzowych, odbytu, pochwy, cewki moczowej oraz miejsc po zabiegach diagnostycznych. Na całym ciele i błonach śluzowych często pojawiają się ciemnoczerwone wybroczyny. Opieka pielęgniarstwa polega na obserwacji wymienionych objawów oraz edukacji chorego w zakresie małopłytkowości i powikłań. Należy uczulić pacjenta, że w razie zauważenia niepokojących objawów powinien je zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce.

Zalecenia dla pacjenta

- Nie zażywaj żadnych leków na własną rękę, ponieważ niektóre środki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne nasilają proces zmniejszania liczby płytek krwi.
- Unikaj intensywnej aktywności fizycznej oraz niektórych sportów, aby ograniczyć ryzyko urazów.
- Noś luźne ubrania (np. skarpetki nie powinny uciskać łydek).
- Używaj delikatnych mydeł i gąbki do mycia ciała (woda do kąpieli powinna być letnia).
- Do mycia zębów używaj delikatnej szczoteczki, nie stosuj nici dentystycznych.
- Nie spożywaj napojów alkoholowych.
- Jeśli to możliwe, unikaj kichania i mocnego wydychania nosa.
- Pamiętaj, że nie powinieneś mieć wykonywanych iniekcji domięśniowych.
- Stosuj dietę lekkostrawną, unikaj pokarmów powodujących zaparcia.

- Miejsce po nakłuciu lub wstrzyknięciu należy zaopatrzyć jałowym gazikiem i mocno uciskać co najmniej przez 10 minut [Jeziorski 2005].

Niedokrwistość

Chemioterapia może ograniczać zdolność szpiku kostnego do produkcji krwinek czerwonych (erytrocytów), odpowiedzialnych za transport tlenu w organizmie. Zmniejszenie ich liczby powoduje niedotlenienie tkanek organizmu, czyli anemię lub niedokrwistość. Chorzy skarżą się zazwyczaj na osłabienie, bóle i zawroty głowy, skrócenie oddechu, przyspieszoną czynność serca. Jeżeli takie objawy się pojawiły, należy zgłosić to lekarzowi.

Opieka pielęgniarska polega na edukacji pacjenta w zakresie samoopieki i samokontroli.

Zalecenia dla pacjenta

- Ogranicz aktywność fizyczną tylko do niezbędnych czynności – dużo odpoczywaj.
- Pamiętaj o stopniowej pionizacji ciała przy wstawaniu z łóżka.
- Dbaj o właściwą dietę (pokarmy powinny być bogate w żelazo).
- Pij dużo płynów w ciągu dnia.
- Zgłaszaj pojawiające się bóle i zawroty głowy.
- Informuj personel o objawach duszności (może być konieczne podanie tlenu do oddychania).
- Jeśli czujesz się osłabiony lub zmęczony, nie wstawaj samodzielnie z łóżka, lecz wezwij pomoc (personel pomoże ci przy toalecie, spożywaniu posiłków, przemieszczaniu się itd.).

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

U 70–80% chorych po chemioterapii dochodzi do zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego (zespół śluzówkowy). Konsekwencją tych objawów są zakażenia bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zagrażające życiu chorego oraz konieczność wdrożenia żywienia pozajelitowego, podawania leków przeciwbólowych, a także wydłużenie czasu hospitalizacji [Dmoszyńska 2005].

Chorzy najczęściej skarżą się na ból jamy ustnej i trudności z połykaniem pokarmów. Mogą wystąpić: zaczerwienienie błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, obrzęki, a także krwawienia. Pielęgniarka jest odpowiedzialna za edukację pacjenta w dniu przyjęcia na oddział i przez cały okres jego pobytu w szpitalu, a także przekazanie informacji i wskazówek dotyczących prawidłowej pielęgnacji jamy ustnej w warunkach domowych.

Przed zastosowaniem preparatów leczniczych (nystatyna, fungizon, daktarin lub inne specyfiki recepturowe) należy pobrać wymaz z miejsca objętego infekcją.

Profilaktyka zakażenia jamy ustnej – zalecenia dla pacjenta

- Jeżeli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia skorzystaj z wizyty kontrolnej u stomatologa (przeгляд uzębienia, leczenie).
- Myj zęby po każdym posiłku i przed snem miękką szczoteczką i delikatną pastą (szczoteczkę przechowuj w suchym miejscu, zaleca się częstą wymianę szczoteczki na nową).
- Płucz kilka razy dziennie jamę ustną preparatami ziołowymi o działaniu przeciwzapalnym i ściągającym, np. naparem z szalwii, oraz dostępnymi na oddziale gotowymi preparatami o działaniu antyseptycznym (np. chlorheksydyna).
- Nie pal papierosów i nie pij alkoholu.
- Staraj się nie podrażniać błony śluzowej jamy ustnej gorącymi i twardymi potrawami oraz gorącymi napojami.

- Wybieraj potrawy łagodne, np. banany, sosy, galaretki, kisiel, koktajle.
- Unikaj potraw ostrych, pikantnych, kwaśnych i drażniących.
- Natłuszczaj usta kremem, wazeliną lub pomadką ochronną.
- Jeśli zauważysz zmiany w jamie ustnej, koniecznie zgłoś to lekarzowi lub pielęgniarce, gdyż wskazane będzie zastosowanie dodatkowych preparatów o działaniu przeciwnagrybiczym, przeciwwirusowym i przeciwbakteryjnym.

Biegunka

Leki podawane w trakcie chemioterapii mogą wywołać uszkodzenie komórek nabłonka jelitowego odpowiadającego za prawidłowe wchłanianie substancji odżywczych i wody, co prowadzi do biegunki. Jeżeli biegunka utrzymuje się dłużej niż 24 godziny, należy to zgłosić lekarzowi. Opieka pielęgniarska polega na przekazaniu pacjentowi odpowiednich zaleceń dotyczących diety, pielęgnacji podrażnionej skóry wokół odbytu oraz obserwacji chorego w kierunku odwodnienia i zaburzeń z powodu utraty elektrolitów. Przed zastosowaniem farmakologicznych środków przeciwbiegunkowych należy pobrać kał do badania bakteriologicznego.

Zalecenia dla pacjenta

- Spożywaj posiłki częściej i w mniejszych porcjach.
- Wystrzegaj się produktów bogatych w błonnik, tj. pieczywa pełnoziarnistego, zbóż, orzechów, nasion, suszonych lub surowych owoców.
- Staraj się unikać kawy, alkoholu, słodczy oraz potraw tłustych, smażonych i ostrych.
- Ogranicz spożycie mleka i produktów mlecznych.
- Dbaj o higienę błony śluzowej i skóry w okolicy odbytu, myj starannie ciepłą wodą i delikatnym mydłem, natłuszczaj skórę wokół odbytu kremem ochronnym.
- Spożywaj więcej pokarmów zawierających potas; jeśli lekarz wyrazi zgodę, mogą to być np. banany, ziemniaki, nektar z brzoskwiń i moreli.
- Pij powoli duże ilości płynów o temperaturze pokojowej, np. sok jabłkowy, wodę niegazowaną, słabą herbatę, buliony, wywar z borówek.
- Spożywaj produkty ubogie w błonnik: pieczywo pszenne, biały ryż, makarony, mięso drobiowe i indycze bez skóry, ryby, gotowane i rozdrobnione warzywa, gotowane i obrane ze skórki owoce.

Zaparcia

U niektórych chorych poddawanych chemioterapii mogą wystąpić zaparcia, spowodowane podawanymi lekami (cytostatyki, opioidy przeciwbólowe) lub będące wynikiem mniejszej aktywności fizycznej, względnie zmiany diety. Jeśli pacjent nie oddaje stolca przez 2 lub 3 dni, należy zawiadomić lekarza, który zadecyduje o środkach przeczyszczających lub wykonaniu lewatywy. W żadnym wypadku nie należy zażywać leków na własną rękę.

Metody radzenia sobie z zaparciem – zalecenia dla pacjenta

- Pij dużą ilość płynów (polecane są zwłaszcza płyny ciepłe).
- Spożywaj produkty bogate w błonnik, np. pełnoziarniste pieczywo i produkty zbożowe.
- Staraj się urozmaicić dietę surowymi lub gotowanymi warzywami i owocami, orzechami, suszonymi śliwkami kalifornijskimi – po uzgodnieniu z lekarzem.
- Jeżeli czujesz się dobrze, zwiększ aktywność fizyczną (spacery lub delikatna gimnastyka – w porozumieniu z lekarzem).

Wypadanie włosów

Częstym efektem ubocznym chemioterapii jest wypadanie włosów. Utrata włosów może dotyczyć każdej okolicy ciała. Nie wszystkie leki powodują uszkodzenie mieszków włosowych, uzależnione jest to od rodzaju i dawki leku, typu kombinacji leków, czasu trwania leczenia, a także indywidualnej reakcji chorego. Wypadanie włosów może być całkowite lub mieć charakter osłabienia i przerzedzenia. Włosy, które nie wypadły, stają się cienkie i suche. Rola pielęgniarki w tej kwestii jest bardzo ważna, ponieważ u niektórych pacjentów wypadanie włosów wywołuje silny szok i uraz psychiczny. Dotyczy to przede wszystkim kobiet, które wstydzą się, czują się nieatrakcyjne i często z tego powodu popadają w depresję. Należy pacjentowi spokojnie wytłumaczyć, że po zakończeniu terapii włosy odrastają i niejednokrotnie są piękniejsze oraz mocniejsze aniżeli wcześniej.

Zalecenia dla pacjenta

- Używaj miękkich szczotek do czesania i układania włosów, nie grzebienia.
- Nie farbuj włosów i nie rób trwałej ondulacji.
- Unikaj stosowania suszarki do włosów, a jeżeli musisz, wybieraj najniższą temperaturę strumienia powietrza.
- Myj włosy ciepłą, a nie gorącą wodą, używając delikatnych szamponów.
- W okresie wypadania włosów obetnij je na krótko – będą stwarzały wrażenie, że są grubsze i jest ich więcej, a poza tym wypadające krótkie włosy są mniej uciążliwe w codziennym życiu.
- Poproś lekarza prowadzącego o wypisanie recepty na perukę, która jest całkowicie refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (najlepiej zaopatrzyć się w perukę jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Jeżeli w trakcie chemioterapii stracisz wszystkie włosy lub znaczną ich część, wychodząc na zewnątrz osłaniaj głowę chusteczką, kapeluszem, czapką w ulubionym kolorze.
- Podczas pobytu w szpitalu nie krępuj się, czuj się swobodnie, nie zakładaj na siłę peruki: jesteś wśród osób, które mają te same problemy.

ROLA PIEŁĘGNIARKI W OPIECE NAD CHORYM Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK Z POWODU SZPICZAKA MNOGIEGO W OKRESIE LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO – HEMODIALIZY

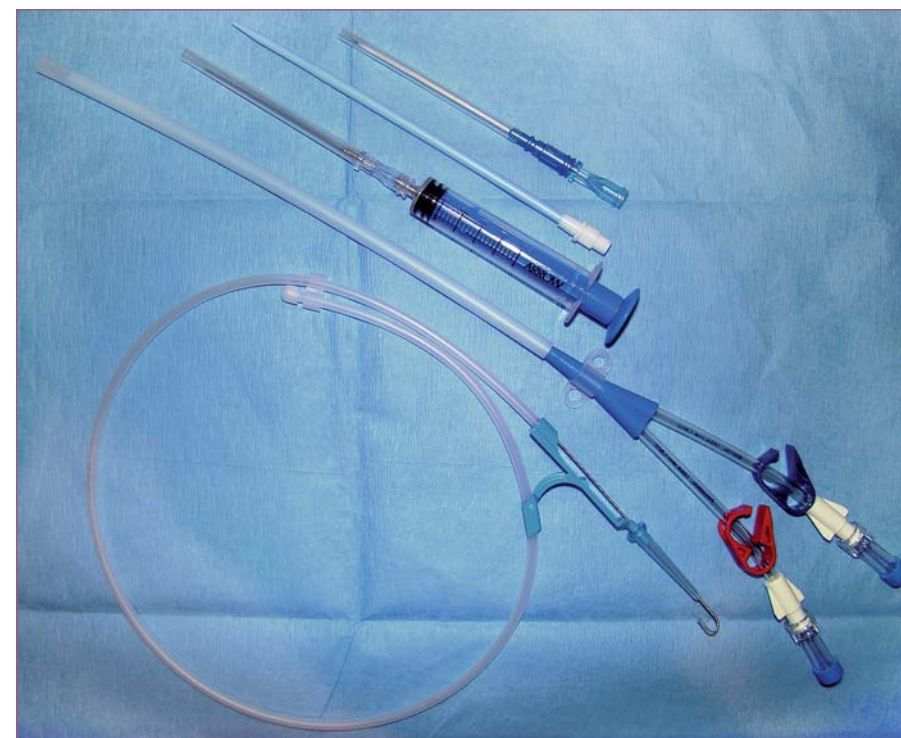
Nerki są narządem mającym zdolność regulowania wielkości diurezy, składu chemicznego, stężenia i gęstości względnej moczu. W ten sposób służą do zachowania równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej organizmu. Są jednym z najważniejszych narządów zapewniających homeostazę środowiska wewnętrznego ustroju. Ponadto odgrywają ważną rolę w regulacji hormonalnej ciśnienia tętniczego (renina), gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz regulacji wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku kostnym (erytropoetyna) [Pędich 1994].

Przyczyny i leczenie niewydolności nerek z powodu MM zostały wyczerpująco omówione przez prof. Tomasza P. Stompóra w rozdziale *Nerkowe manifestacje szpiczaka mnogiego* [Jurczyszyn, Skotnicki 2010].

Decyzję o wyborze optymalnej metody leczenia nerkozastępczego u osób z niewydolnością nerek w przebiegu MM podejmuje lekarz wraz z chorym na podstawie oceny jego stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych. Najczęściej wybieraną metodą jest hemodializa. Jest to zabieg dializy pozaustrojowej polegający na oczyszczaniu krwi z toksycznych produktów przemiany materii, nadmiaru niektórych jonów (potas, fosforany) oraz wody [Rutkowski 2010]. W trakcie zabiegu wyrównują się także zaburzenia metaboliczne (np. kwasica metaboliczna). W celu wykonania skutecznego zabiegu hemodializy niezbędne jest uzyskanie dostępu naczyniowego zapewniającego prawidłowy i wystarczający przepływ krwi (w ilości 200–300 ml/min) [Rutkowski 1998]. Dla chorych na MM jest to zazwyczaj dostęp naczyniowy tymczasowy, który uzyskuje się poprzez wprowadzenie cewnika przez anestezjologa w warunkach jałowej sali zabiegowej. Cewnik wprowadza się do dużego naczynia żylnego (żyła szyjna wewnętrzna, żyła podobojczykowa lub żyła udowa). Jest to dwu- lub trzykanałowy cewnik, który umożliwia pobieranie krwi od pacjenta i odprowadzenie jej po oczyszczeniu przez dializator z powrotem do jego ustroju. Średni czas hemodializy wynosi 3–5 godzin.

Bezwzględne wskazania do leczenia nerkozastępczego to [Rutkowski 2010]:

- duże stężenie potasu we krwi;
- masywne przewodnienie (w ustroju występuje nadmiar wody i istnieją trudności z jej wydalaniem);



Ryc. 12.3. Zestaw do założenia cewnika naczyniowego do hemodializy

- objawy zatrucia produktami przemiany materii;
- oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze.

W okresie leczenia nerkozastępczego pielęgniarka edukuje pod kątem samoopieki i samokontroli chorych poddanych hemodializie. Ten, kto umie obserwować swój organizm, w porę będzie sygnalizował niepokojące i odbiegające od fizjologii objawy.

W codziennej opiece należy zwrócić uwagę osób z niewydolnością nerek na istotne elementy funkcjonowania ustroju:

- monitorowanie parametrów życiowych (ciśnienie, tętno, oddech, temperatura, saturacja, OCŻ);
- bilans wodny (jeśli jest dodatni, może świadczyć o przewodnieniu ustroju, czego objawami są obrzęki, duszność – zwłaszcza w pozycji leżącej – oraz wysokie ciśnienie tętnicze krwi; w tej sytuacji należy zwrócić uwagę na podaż płynów drogą doustną i dożylną oraz na objętość wydalanego moczu; w tym celu prowadzimy kartę bilansu płynów co 1, 8 lub 12 godz., w zależności od stanu chorego);
- kontrola masy ciała raz dziennie (bardzo ważne jest, aby ważenie odbywało się zawsze na tej samej wadze, w podobnych warunkach i w tej samej odzieży);
- monitorowanie parametrów biochemicznych (sód, potas, kreatynina, mocznik, chlorki, wapń, kwas moczowy, równowaga kwasowo-zasadowa, morfologia);
- ocena ryzyka wystąpienia objawów kwasicy metabolicznej. Rozpoznanie tego zaburzenia opiera się głównie na wyniku badania gazometrycznego krwi (z tętnicy lub częściej przez nakłucie opuszki palca). W wynikach stwierdza się obniżenie pH, zbyt małe stężenie wodorowęglanów oraz ujemne wartości wyrażające niedobór zasad. Objawami manifestującymi kwasicę metaboliczną są: głęboki i przyspieszony oddech (tzw. oddech Kussmaula), uczucie zmęczenia, nudności, wymioty oraz niekorzystne objawy ze strony innych narządów, zwłaszcza serca.

Hemodializa pacjenta z cewnikiem naczyniowym tymczasowym

Postępowanie przed hemodializą

- Poinformowanie pacjenta o celowości i zasadach wykonywanych badań.
- Monitorowanie parametrów życiowych (ciśnienie, tętno, oddech, temperatura, saturacja, OCŻ).
- Monitorowanie parametrów biochemicznych (sód, potas, kreatynina, mocznik, chlorki, wapń, kwas moczowy, równowaga kwasowo-zasadowa, morfologia).
- Kontrola wagi ciała raz dziennie (u pacjentów hemodializowanych gromadzenie nadmiaru płynów w organizmie pomiędzy dializami odzwierciedla się przez wzrost wagi).
- Zmiana opatrunku na założonym wkłuciu dializacyjnym według zasad aseptyki i procedury danego oddziału.
- Obserwacja miejsca wkłucia w kierunku objawów infekcji (zaczerwienienie, obrzęk, bolesność, wyciek wydzieliny ropnej).
- Sprawdzenie drożności cewnika naczyniowego (z każdego kanału odciągamy 5 ml krwi, następnie podajemy 20 ml 0,9% roztworu NaCl oraz opisaną na kanale cewnika ilość nierozcieńczonej heparyny, dezynfekujemy końcówkę kanału i zabezpieczamy jałowym koreczkiem).

- Należy pamiętać, iż z wkłucia używanego do hemodializy nie pobieramy krwi do badań i nie używamy go do podawania leków oraz wlewów dożylnych w okresie międzydializowym. Wyjątek stanowi zagrożenie życia i brak innego dostępu żylnego w tym czasie.
- Podaż płynów drogą dożylną powinna się odbywać w określonym czasie (najlepiej przez pompę infuzyjną), aby nie doszło do przewodnienia chorego.
- Edukacja pacjenta w zakresie prawidłowego i dokładnego prowadzenia bilansu wodnego (możliwość wystąpienia przewodnienia lub odwodnienia). Jeżeli chory jest osłabiony, a chodzenie do toalety sprawia mu trudność i nie jest w stanie oddać moczu w łóżku do kaczki lub basenu, to w celu dokładnej kontroli ilości oddawanego moczu zakładamy cewnik Foleya do pęcherza moczowego (odnotowujemy datę założenia i informujemy pacjenta o higienie miejsca założenia cewnika).

Postępowanie w trakcie hemodializy

- Wygodne ułożenie pacjenta do zabiegu (najlepiej łóżko ortopedyczne z udogodnieniami, ponieważ pacjent ze szpiczakiem mnogim często skarży się na różne dolegliwości bólowe, zwłaszcza ze strony układu kostnego).
- Wyjaśnienie pacjentowi zasad działania hemodializy w celu złagodzenia lęku.
- Monitorowanie parametrów życiowych (ciśnienie, tętno, oddech, temperatura, saturacja, OCŻ).
- Obserwacja pacjenta w kierunku ostrych powikłań: spadek ciśnienia (hipotonia), wzrost ciśnienia (hipertonía), kurcze mięśni (głównie kończyn dolnych), świąd skóry, gorączka, dreszcze (jeżeli pojawią się krótko po rozpoczęciu dializy, to mogą świadczyć o zakażeniu dostępu naczyniowego lub o zainfekowaniu układu krążenia pozaustrojowego).
- Po zakończonej dializie oba kanały cewnika dializacyjnego przepłukujemy 0,9% roztworem NaCl (10–20 ml), a następnie wypełniamy nierozcieńczoną heparyną w ilości podanej na kanale cewnika i zabezpieczamy jałowym koreczkiem oraz jałowym opatrunkiem.
- Sprawdzamy, czy opatrunek na wkłuciu dializacyjnym jest suchy i czysty.

Postępowanie po hemodializie

- Opatrunek na wkłuciu dializacyjnym trzeba chronić przed zamoczeniem podczas toalety całego ciała (preferowana kąpiel w wannie, a nie prysznic).
- Należy monitorować parametry życiowe (ciśnienie, tętno, oddech, temperatura, saturacja, OCŻ).
- Pacjent powinien samodzielnie wykonywać bilans wodny.
- Powinno się kontrolować masę ciała raz dziennie.
- W razie wystąpienia gorączki należy pobrać krew na posiew do badań bakteriologicznych z dwóch niezależnych źródeł z zachowaniem zasad aseptyki – krew z cewnika dializacyjnego i krew z żyły obwodowej (wrotami zakażenia w przypadku cewnika dializacyjnego może być zarówno kanał wewnątrz cewnika, jak i tkanki otaczające cewnik, skóra i tkanka podskórna) [Rutkowski 1998].
- Należy monitorować parametry biochemiczne (sód, potas, kreatynina, mocznik, chlorki, wapń, kwas moczowy, równowaga kwasowo-zasadowa, morfologia).
- Trzeba zapewnić edukację pacjenta przez pielęgniarkę i dietetyczkę w zakresie prawidłowej diety (ograniczanie podaży soli, potasu i białka z zapewnieniem odpowiednio kalorycznych posiłków) i ilości przyjmowanych płynów w okresie międzydializami.

- Powinno się obserwować pacjenta w kierunku niedokrwistości (kontrola morfologii, duszność, zawroty głowy, błądność powłok skórnych, zaburzenia rytmu serca). Przyczyną niedokrwistości w niewydolności nerek jest niedobór erytropoetyny – hormonu produkowanego w nerkach, który pobudza komórki szpiku kostnego do produkcji krwinek czerwonych.

Podsumowanie

Poprawa zdrowia chorego na MM dotkniętego niewydolnością nerek w okresie hemodializy rozpoczyna się w momencie, gdy stopniowo wzrasta diureza, co powoduje zmniejszenie stężenia zarówno mocznika, jak i kreatyniny, a także dochodzi do cofania się zaburzeń metabolicznych oraz ustępowania innych niepokojących objawów klinicznych. Należy pamiętać, aby w tym okresie zwrócić uwagę na objętość oddawanego moczu, ponieważ może dojść do odwodnienia oraz hipokaliemii.

Współdziałanie chorego z personelem medycznym – oparte na wzajemnym zaufaniu i szacunku – dotyczy przestrzegania zaleceń odnośnie do diety, reżimu płynowego, zaprzestania korzystania z używek (alkohol, papierosy), przyjmowania leków tylko w porozumieniu z lekarzem (unikanie leków nefrotoksycznych). Te elementy są składową sukcesu leczniczego, na który pracuje cały zespół wraz z pacjentem.

Piśmiennictwo

- Dmoszyńska A. (red.) *Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych*. Lublin 2005: 171.
- Dobrogowski J., Wordliczek J. (red.) *Medycyna bólu*. Warszawa 2004: 88–517.
- Hossfeld D.K., Sherman C.D., Love R.R., Bosch F.X. (red.) *Podręcznik onkologii klinicznej*. Warszawa–Kraków 1994.
- Jakubowska A., Faleńczyk K. *Nudności i wymioty jako skutek uboczny chemioterapii – opieka pielęgniarska*. *Pielęgn Pol* 2005; 2: 129–131.
- Jeziorski A. (red.) *Onkologia. Podręcznik dla pielęgniarek*. Warszawa 2005: 182.
- Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. (red.) *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia*. Wrocław 2010.
- Krasuska M. *Zmęczenie jako problem pacjenta z chorobą nowotworową*. *Zdrowie Publ* 2005; 115: 380.
- Krasuska M.E., Turowski K. *Wybrane aspekty opieki nad pacjentem onkologicznym*. Lublin 1996: 57–156.
- Krzakowski M. (red.) *Onkologia kliniczna*. Warszawa 2001; t. I: 499–501.
- Krzakowski M. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Warszawa 2009.
- Kujawska-Tenner J., Łuczak J., Okupny M. i wsp. *Zwalczanie bólów nowotworowych*. Warszawa 1994.
- Nowicki A. (red.) *Pielęgniarstwo onkologiczne*. Poznań 2009: 118–139.
- Pawińska A., Piegoń G. *Zakażenia związane ze stosowaniem cewników naczyniowych. Definicje, diagnostyka, profilaktyka*. Kraków 2004.
- Pawlicki M. (red.) *Leczenie nowotworów dla lekarzy praktyków*. Bielsko-Biała 1996.
- Pędich W. (red.) *Choroby wewnętrzne. Podręcznik dla szkół medycznych*. Warszawa 1994; 331–355.
- Rutkowski B. (red.) *Dializoterapia w codziennej praktyce*. Gdańsk 1994.
- Rutkowski B. (red.) *Dializoterapia w praktyce pielęgniarstwa*. Gdańsk 1998: 87–90.
- Rutkowski B. (red.) *Leczenie nerkozastępcze. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin*. Gdańsk 2010: 61–70.
- Wronkowski Z., Brużewicz Sz. *Chemioterapia i radioterapia*. Warszawa 2007: 29–80.
- Stompór T.P. *Nerkowe manifestacje szpiczaka mnogiego*. W: Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. (red.) *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia*. Wrocław 2010.

13

Marek Hus

Prawdziwa historia zapisana po latach –
opis ciekawych przypadków klinicznych
chorych na szpiczaka mnogiego

*True story written after years –
interesting multiple myeloma clinical cases*

Streszczenie

Hematologia jest ekstremalnie trudną dyscypliną kliniczną. Po wielu latach nauki wymaga od specjalisty poświęcenia i pełnego zaangażowania w trudną i niebywale odpowiedzialną pracę. Nie tylko żąda rozległej, uporządkowanej oraz wielodyscyplinarnej wiedzy, ale oczekuje również od lekarza szczególnych predyspozycji osobowościowych. Najważniejsze z nich to zwyczajna wrażliwość na ludzkie cierpienie oraz duże pokłady spokoju i opanowania wobec ciężko chorych, także umierających osób. Jednocześnie bezwzględna konsekwencja i szybkie decyzje terapeutyczne, które z naturalnych powodów, jakimi kieruje się taktyka walki z nowotworem krwi, są jak terapeutyczny pocisk odnajdujący cel, coraz częściej w wymiarze molekularnym. Doświadczenie i sprawność zawodowa hematologa są nieustannym procesem samokształcenia, aktualizowania i pogłębiania umiejętności zawodowych. Poza codziennym wzbogacaniem wiedzy w oparciu o obszerną literaturę przedmiotu, naszą sprawność uzupełnia mądrość i doświadczenie mistrza, profesora czy starszego kolegi, po prostu nauczyciela zawodu. Prawie codziennie słyszymy o ciekawych, nierzadko dramatycznych albo zabawnych historiach chorych, które po latach stanowią bazę wpisywanych w pamięć lekcji z codziennej praktyki. Nauka wypływająca z analizy problemu terapeutycznego czy z obserwacji rzadkiego przypadku klinicznego jest jednocześnie źródłem wnikliwych dociekań oraz płynących z nich wniosków. Niejednokrotnie to właśnie te prawidłowo formułowane, a jednocześnie często niezwykle i zastanawiające wnioski prowadzą do poważnych badań naukowych, inspirowanych przez pojedynczą obserwację. W rozdziale tym przytoczę opisy kilku ciekawych przypadków klinicznych, które – jak mi się wydaje – pozwolą tę tezę choćby w części potwierdzić.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, jakość życia, talidomid

Abstract

Hematology is an extremely difficult clinical discipline. After many years of research, it demands from the specialist dedication and full involvement in an everyday, hard and incredibly responsible job. It not only requires wide, well-organized and multidiscipline knowledge but also expects some special personal predispositions. The most important is ordinary sensitivity to human suffering and a lot of calmness and self-control when facing severely ill, often dying man. On the other hand ruthless consequence and fast therapeutic decisions, which are out of natural reasons and which are caused by the fighting tactics with the blood cancer, are like therapeutic bullet finding its aim frequently in the molecular dimension. Hematologist's experience and professional ability are constant process of self-education, updating and deepening of professional skills. Except for the daily process of enriching and updating one's knowledge, which is built basing on the rich subject literature, our professional ability is supplemented with the wisdom and the experience of the master, the professor or an older colleague. Almost every day we hear about some interesting, frequently dramatic or funny stories of patients which after some years constitute the basis of everyday practice lessons. The knowledge which results from the analyses of therapeutic problem or from the observations of some rare clinical case is simultaneously the source of insightful studies and their results. Repeatedly, the rightly formulated and at the same time unusual and puzzling results lead to some serious research inspired by the single observation. In this chapter we will quote the descriptions of some interesting medical cases which, as we assume, will allow for, at least partially, proving the argument.

Key words: multiple myeloma, quality of life, thalidomide

PRZYPADEK I

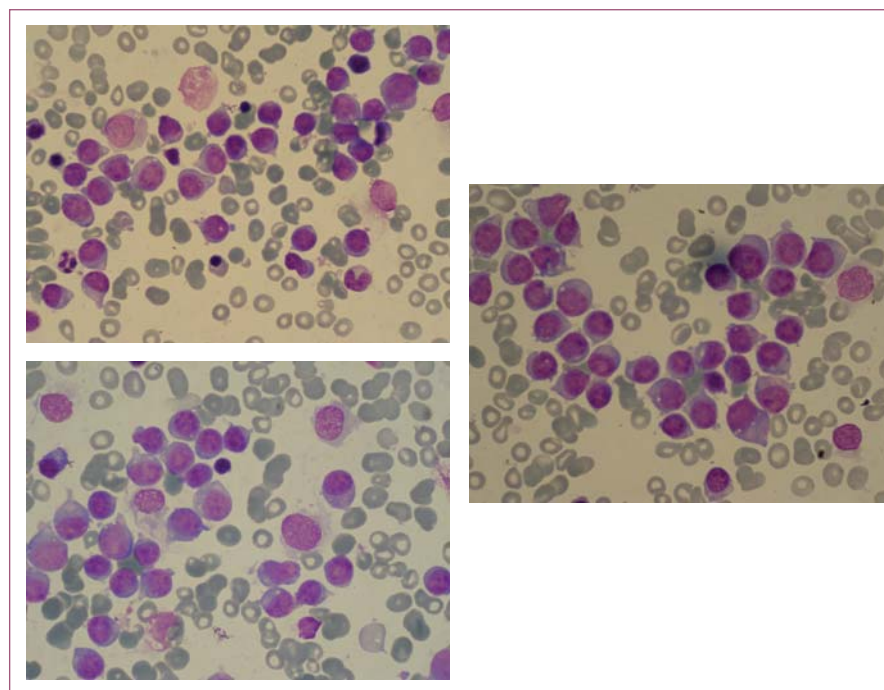
Koniec XX wieku. Młoda, 29-letnia kobieta w 12. miesiącu po drugim porodzie zgłasza się do lekarza izby przyjęć szpitala klinicznego, uskarżając się na uogólnione bóle kostne, lokalizujące się zwłaszcza w odcinku lędźwiowym. W rozmowie z lekarzem stwierdza, że w ostatnim roku wielokrotnie korzystała z porad lekarskich z powodu częstych infekcji dróg oddechowych, zapalenia zatok oraz infekcji dróg moczowych. Przyznaje również, że od wielu tygodni nie jest w stanie wypełniać swoich codziennych czynności domowych z powodu postępującego osłabienia, spadku wydolności wysiłkowej oraz narastających dolegliwości bólowych kręgosłupa. Ten nieustający ból zmusza ją do codziennego przyjmowania dużej ilości ogólnie dostępnych środków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jednak powodem szczególnego niepokoju kobiety stało się odkrycie, że w ciągu kilku tygodni jej wzrost zmniejszył się o 4 cm. W badaniu przeprowadzonym w izbie przyjęć początkowo stwierdza się obraz przewlekłego zapalenia korzeni nerwowych z dodatnim prawostronnym objawem Lasegue'a. W wykonanej morfologii krwi ujawnia się miernego stopnia niedokrwistość normocytarna z prawidłowym obrazem leukocytów i prawidłową liczbą płytek krwi. Jednocześnie w podstawowych badaniach biochemicznych stwierdza się bardzo wysokie OB przy prawidłowej czynności wątroby i nerek, a w analizie moczu – śladowy białkomocz. W badaniu radiologicznym kręgosłupa dyżurny radiolog opisuje duże zaniki kostne w odcinku piersiowym, złamania kompresyjne kręgów Th9, L2–L5 o typowym wyglądzie „rybich kręgów”, z licznymi ubytkami osteolitycznymi w zakresie całego badanego odcinka. Z uwagi na całość obrazu klinicznego po konsultacji z hematologiem chorą z podejrzeniem szpiczaka zakwalifikowano do dalszej diagnostyki i leczenia w ramach oddziału hematologii. W klinice wykonano szczegółowe badania morfologiczno-biochemiczne, tomografię komputerową kości oraz trepanobiopsję z oceną immunofenotypową szpiku. Na podstawie litego nacieku patologicznych plazmocytów CD38/138 w mielogramie i badaniu histopatologicznym oraz obecności w elektroforezie białek osocza wolnych łańcuchów lekkich κ (kappa) rozpoznano poronną postać szpiczaka – chorobę łańcuchów lekkich w stadium III. W leczeniu zastosowano 3 cykle chemioterapii VAD z rutynową protekcją układu kostnego pamidronianem z suplementacją wapniowo-fosforanową oraz witaminą D₃. Już po 3. cyklu, w związku z bardzo dobrym efektem terapii, w trakcie kolejnej hospitalizacji wykonano efektywną mobilizację komórek macierzystych z wykorzystaniem dużych dawek cyklofosfamid (4 g/m²) połączonych ze stymulacją G-CSF. W konsekwencji po pięciu miesiącach od rozpoczęcia leczenia dokonano autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, stosując wysoko dawkową chemioterapię mieloablacyjną MEL-200, przeszczepiając cały zebrany uprzednio materiał komórkowy w ilości 1,9 x 10⁶ komórek CD34(+)/kg masy ciała. Po 4 tygodniach rekonstrukcji hematopoezy chorą w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu. W warunkach ambulatoryjnych przez kolejne 6 miesięcy obserwowano w obrazie krwi i szpiku całkowitą remisję hematologiczną.

W trakcie kolejnej wizyty w poradni chora zgłasza lekarzowi niepokojące ją od kilku dni dolegliwości bólowe kręgosłupa. W wykonanych badaniach stwierdza się ponownie

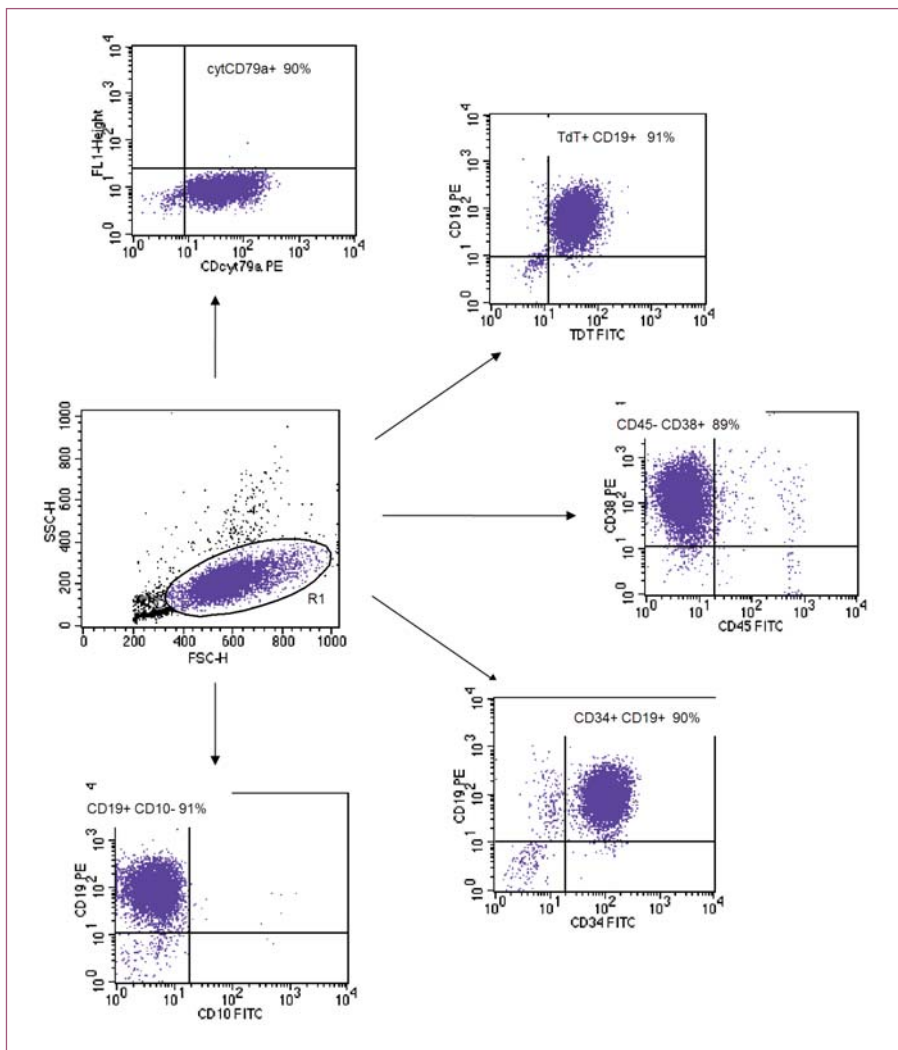
miernego stopnia niedokrwistość, a w elektroforezie białek dramatyczny wzrost stężenia łańcuchów lekkich κ (2600 mg/l). W rutynowej biopsji szpiku opisano dość liczne, rozproszone komórki plazmatyczne, które stanowiły 15% utkania. Tomografia komputerowa kręgosłupa ujawnia kolejne ogniska osteolizy w odcinku piersiowym. Całość obrazu klinicznego i wykonanych badań dodatkowych daje podstawę do stwierdzenia wczesnego nawrotu szpiczaka po autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych.

Z nieznanych powodów pacjentka po 2 miesiącach od wznowy znajduje się w odległej części naszego kraju i zgłasza się ponownie do izby przyjęć uniwersyteckiego szpitala klinicznego w dość dobrym stanie ogólnym, przedstawia pełną dokumentację historii choroby, prosząc jednocześnie o kontynuację leczenia. Po analizie dokumentacji medycznej udostępnionej przez kobietę oraz po wykonaniu szczegółowych badań, z oceną stężenia wolnych łańcuchów w surowicy, elektroforezy białek (IF), $\beta 2$ mikroglobuliny oraz biopsji szpiku potwierdzony zostaje aktywny proces szpiczaka. Z uwagi na dużą destrukcję kości oraz nowe ogniska osteolizy w kręgosłupie w pierwszym etapie leczenia zostaje wdrożona radioterapia odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa. Jednocześnie chora rozpoczyna terapię immunomodulacyjną talidomidem w dawce 200 mg na dobę w połączeniu z deksametazonem w schemacie 20 mg w dniach 1–4, 8–12, 5–18. Po 3 miesiącach leczenia uzyskuje się istotną poprawę stanu ogólnego z ustąpieniem dolegliwości bólowych, potwierdzoną obrazem całkowitej remisji hematologicznej w ocenie mielogramu, białek (IF) oraz prawidłowego stosunku wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin (κ/λ 0,8). Podczas kolejnych etapów hospitalizacji podjęte próby mobilizacji komórek macierzystych z wykorzystaniem mielosupresji indukowanej cyklofosfamidem z G-CSF, a następnie etopozydem z G-CSF są nieefektywne. W tej sytuacji w leczeniu podtrzymującym remisję kontynuowana jest terapia talidomidem. Początkowo 100 mg na dobę, z redukcją dawki do 50 mg od 6. miesiąca. Po 24 miesiącach obserwacji z systematyczną, powtarzaną co 4 tygodnie oceną kliniczną zapada decyzja o zakończeniu leczenia wobec utrzymywania się całkowitej remisji. Przez kolejne 3 lata chora w stanie całkowitej remisji podlega systematycznej obserwacji ambulatoryjnej. Po 6 latach od rozpoznania szpiczaka w trakcie okresowej kontroli w poradni lekarz w obrazie morfologii krwi stwierdza pancytopenię z dominującą głęboką niedokrwistością makrocytarną (Hb 8,1 g/dl, E 2,6 T/l, MCV 112 fl, PLT 105 G/l, WBC 2,9 G/l). Chora poza miernego stopnia osłabieniem nie zgłasza istotnych dolegliwości. W wykonanej kilka dni wcześniej elektroforezie białek (IF) nie odnotowuje się istotnych odchyleń od normy. Pomimo oporów ze strony chorej lekarz prowadzący decyduje o wykonaniu badań morfotycznych szpiku, mając na uwadze potencjalne zagrożenie wznową choroby, mielodysplazją czy hipoplazją szpiku lub też wtórnym procesem nowotworowym. Biopsja szpiku ujawnia bogato komórkowy i monotony w utkaniu obraz mielogramu, utworzony przez masywny, ponad 90% naciek komórek blastycznych (ryc. 13.1). Ocena immunofenotypowa wykazuje ekspresję terminalnej transferazy deoksynukleotydowej oraz wysoką ekspresję Ag CD19, CD34, CD38 na komórkach blastycznych CD45(–) (ryc. 13.2). Wyniki pozwalają ustalić rozpoznanie: ostra białaczka limfoblastyczna pre-B komórkowa. Pacjentka po wysłuchaniu szczegółowej informacji o stanie swojego zdrowia i konieczności szybkiego rozpoczęcia intensywnego leczenia w warunkach oddziału szpitalnego wyraża zgodę na chemioterapię. Po założeniu portu naczyniowego w leczeniu indukującym remisję chora otrzymuje chemioterapię EVAP, zgodnie z protokołem PALG, uzyskując w 4. tygodniu leczenia całkowitą remisję hematologiczną. Przez następne 2 miesiące kontynuowane jest leczenie konsolidujące. Jednocześnie klinika uzyskuje potwierdzenie z polskiego rejestru dawców szpiku o wytypowaniu trzech potencjalnie

zgodnych, niespokrewnionych dawców. W tej sytuacji przedstawiona zostaje chorej koncepcja przeszczepu alogenicznego jako najlepszej dostępnej opcji terapeutycznej. W 4. miesiącu od rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej chorą po przekazaniu do referencyjnego ośrodka transplantacji szpiku poddano procedurze „allo-SCT”. W protokole kondycjonującym zastosowano BuCy i TBI. Wczesny okres regeneracji hematopoezy po przeszczepieniu przebiegał z objawami choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu 1/2. W kolejnych tygodniach od przeszczepienia obserwowano reaktywację wirusa cytomegalii, co powodowało konieczność intensywnej terapii antywirusowej. Po 4 latach od przeszczepienia i po 11 latach od rozpoznania szpiczaka chora w dobrym stanie ogólnym, z obrazem całkowitej remisji hematologicznej wypełnia swoje obowiązki jako matka i żona, kończy przerwane studia, uczestnicząc jednocześnie jako wolontariuszka w działaniach fundacji i wspierając swoim własnym „szpitalnym” doświadczeniem chorych na nowotwory układu krwiotwórczego.



Ryc. 13.1. Obraz szpiku z biopsji aspiracyjnej. Ostra białaczka limfoblastyczna w 6. roku od rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego

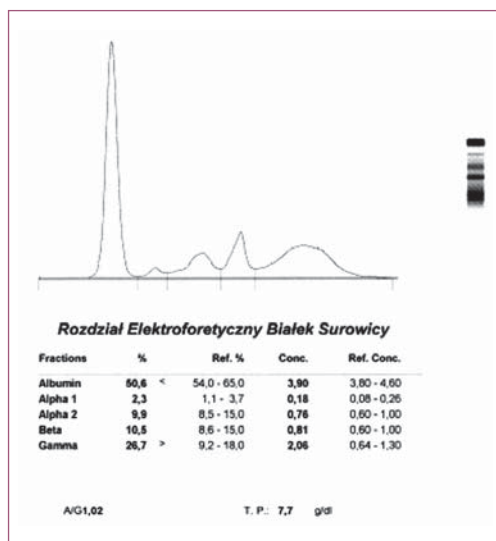


Ryc. 13.2. Wynik badania immunofenotypowego komórek szpiku metodą cytometrii przepływowej. W badanym materiale stwierdzono około 91% limfoblastów o fenotypie: CD45–, CD19+, TdT+, CD34+, CD38+, cytCD79a+, CD10–

PRZYPADEK II

Jest 1998 rok. Czterdziestoletnia kobieta z podejrzeniem szpiczaka trafia z małego szpitala rejonowego do kliniki hematologii. Chora jest w dobrym stanie ogólnym. W badaniach biochemicznych ujawnia się dyskretna niedokrwistość i trzycyfrowe OB oraz brak zaburzeń w zakresie czynności istotnych życiowo narządów. Badania elektroforetyczne białek osocza ujawniają hiperproteinemię (10 g/dl) z wysoką frakcją β -globulin. Stężenie IgA wynosi 3,2 g/dl z jednoczesną dominacją łańcucha lekkiego κ . Mielogram potwierdza

obecność licznych skupisk patologicznych plazmocytów, które stanowią 40% utkania hematopoety. W radiogramach kości płaskich radiolodzy identyfikują jedno ognisko osteolizy w okolicy potylicznej czaszki. Chora z rozpoznaniem szpiczaka IgA κ w II stadium zaawansowania klinicznego zostaje zakwalifikowana do systemowej chemioterapii. W leczeniu otrzymuje 6 cykli VAD. Następnie, po ocenie stanu chorej, wobec stwierdzenia bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie zostaje ona z dobrym efektem zmobilizowana cyklofosfamidem w dawce 4 g/m² ze stymulacją czynnikiem wzrostu granulocytów. W 2 kolejnych aferezach komórek macierzystych pobrane i zamrożone zostaje 9 x 10⁶ komórek CD34/kg masy ciała. W odstępach 3-miesięcznych lekarz prowadzący wykonuje tandemowe przeszczepienie komórek macierzystych. Chora po 100 dniach od ostatniego przeszczepienia uzyskuje całkowitą remisję hematologiczną. Przez kolejne 6 miesięcy jest poddawana immunoterapii, otrzymując podskórnie interferon α (INF- α) w dawce 3 mln IU 3 razy w tygodniu. Po 6 miesiącach, z uwagi na postępującą utratę masy ciała i zaburzenia osobowości, podtrzymywanie remisji za pomocą INF- α zostaje zakończone. Upływa 7 lat od rozpoznania. W trakcie kolejnej kontroli ambulatoryjnej pacjentka zgłasza lekarzowi prowadzącemu pogorszenie samopoczucia, które – jak podaje – pogłębia się od 2 miesięcy. Okresowo obserwuje stany podgorączkowe, powtarzające się epizody biegunki i uogólnione, nasilające się bóle kostno-stawowe. Badanie przedmiotowe nie ujawnia ewidentnej patologii. W zleconych badaniach dodatkowych odnotowuje się prawidłową morfologię krwi, prawidłowe OB i stężenie CRP, a w rutynowej elektroforezie białek miernego stopnia – hiperbetaglobulinemii z prawidłową wartością stężenia białka całkowitego oraz niewielkim wzrostem stężenia IgA. Chorą konsultuje gastrolog i specjalista chorób zakaźnych, bez istotnych zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. Z dużą dawką spokoju lekarz prowadzący wykonuje trepanobiopsję i wysyła surowicę na badanie elektroforetyczne metodą IF oraz oznacza stężenia wolnych, niezwiązanych łańcuchów lekkich. W oczekiwaniu na wyniki histopatologiczne szpiku i białek swoistych w wykonanym mielogramie stwierdza się około 7% plazmocytów rozproszonych w utkanii szpiku. Obraz sugerujący reaktywny odczyn plazmocytny po 3 tygodniach potwierdza również wynik trepanobiopsji, ujawniając pojedyncze, rozproszone plazmocyty, które układają się, tworząc skupiska wokół przestrzeni naczyniowych. Jednak po otrzymaniu wyników immunofiksacji i FLC spokój i pewność siebie doktora leczącego ustępują miejsca niepewności. Wynik: κ 161,7 mg/l, λ 24 mg/l ($\kappa/\lambda = 7,6$). W elektroforezie białko M IgA κ 0,7 g/dl. Badania ujawniają wczesną fazę późnego nawrotu szpiczaka. Po miesiącu w kolejnej ocenie białek metodą IF rośnie nieznacznie stężenie białka całkowitego, a wartość białka monoklonalnego podwaja się do 1,2 g/dl. Zapada decyzja o chemioterapii CTD. Po 6 miesiącach leczenia w kolejnych 2 ocenach elektroforezy (IF) białko M IgA κ mieści się w granicach 0,1–0,07 g/dl, a współczynnik κ/λ – w zakresie normy. Chora nie wyraża zgody na chemioterapię wysokimi dawkami z ewentualną powtórką autologicznego przeszczepienia. Rozpoczyna leczenie małymi dawkami talidomidu, w dawce 50 mg na dobę. Po 12 miesiącach terapii, z uwagi na ujawniającą się polineuropatię czuciową kończyn dolnych, prowadzący lekarz rezygnuje z podawania talidomidu. Chora pozostaje pod obserwacją ambulatoryjną. Upływają kolejne lata, jest rok 2011. Chora przyjmuje suplementację w postaci resweratrolu i wapna z atlantyckich muszelek, pije zieloną herbatę i chińskie zioła, a w kolejnych ocenach klinicznych stwierdza się całkowitą remisję hematologiczną (ryc. 13.3).



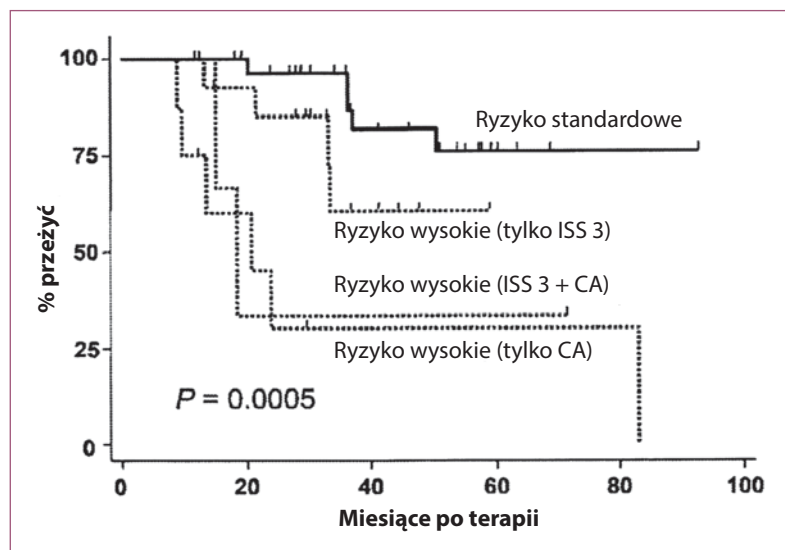
Ryc. 13.3. Obraz elektroforetyczny po 12 latach od rozpoznania MM (CTD przez 6 miesięcy; LD TAL) (kwiecień 2009)

PRZYPADEK III

Wczesną wiosną 2010 roku 49-letnia urzędniczka trafia z oddziału wewnętrznego szpitala specjalistycznego do kliniki hematologii. Kobieta jest w bardzo ciężkim stanie ogólnym. Ma obustronne zapalenie płuc, masywne obrzęki kończyn dolnych. Jest senna, wyniszczona biologicznie, gorączkuje od 2 tygodni (do 39°C). Dominują objawy odwodnienia. Chora wymiotuje. W pierwszych godzinach pobytu w klinice obserwuje się splątanie. Nie orientuje się w czasie i miejscu. Nielogicznie odpowiada na zadawane pytania. Przybywa na leczenie z postawionym rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Jak się wydaje, proces „powolnego wygasania życia” determinuje zespół nadlepkoci i hiperkalcemia. W pierwszym badaniu stężenie białka całkowitego wynosi 16 g/dl, wapnia zaś 4,9 mmol/l. W morfologii stwierdza się głęboką niedokrwistość i miernego stopnia małopłytkowość. Pierwsza ocena biochemiczna potwierdza sprawność nerek i prawidłowe wartości transaminaz. W badanym układzie krzepnięcia ujawnia się hiperfibrynogenemia, zwiększone 10-krotnie D-dimery, z prawidłowymi czasami PT i APTT. W pierwszych godzinach hospitalizacji obserwuje się oligurię. W kolejnych badaniach stężenie mocznika wzrasta ponad 2-krotnie, a kreatynina z wartości 1,4 mg/dl zwiększa się do 3,1 mg/dl. Stężenie wapnia w osoczu również wzrasta i osiąga wartość 6 mmol/l. Jednocześnie oznaczana prokalcytonina z wartości 2,3 ng/ml wzrasta do 6,5 ng/ml. W ocenie klinicznej pojawia się mocna przesłanka o prawdopodobnej sepsie, indukującej przewlekły proces śródnaczyniowego wykrzepiania. Lekarz dyżurny zakłada cewnik do dużego naczynia żylnego, podaje płyny, forsuje diurezę, rozpoczyna steroidoterapię i antybiotykoterapię lekami o szerokim spektrum działania, redukując dawki leków do aktualnego klirensu kreatyniny, podskórnie stosuje drobnocząsteczkową heparynę. Ponadto zamawia i przetacza 1 jednostkę KKCZ. Zleca pobranie krwi i wykonanie wymazów dla celów badania bak-

teriologicznego. Po konsultacji z anestezjologiem chora pozostaje na oddziale z uwagi na brak miejsc na oddziale intensywnej terapii. Od drugiego dnia pobytu chorej w klinice wykonywane są plazmaferezy wymienne (w sumie 7 zabiegów). Wykonuje się też wlewy bisfosfonianów. Stan pacjentki sukcesywnie się poprawia. W pierwszych posiewach krwi izoluje się *Staphylococcus aureus*, w kolejnych – brak wzrostu patogenów. Wyrównują się zaburzenia metaboliczne. Odnawia się normalizację stężenia wapnia i zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi do 11,0 g/dl. Normalizują się stężenie prokalcytoniny oraz obraz hemostazy. Nie odnotowuje się istotnych szkód w zakresie czynności narządów. Czynność nerek powraca do normy. Elektroforeza (IF) białek ujawnia bardzo duże stężenie białka monoklonalnego IgG κ (4,4 g/dl). W wykonanej ocenie morfologii szpiku ujawnia się masywny naciek komórek plazmatycznych z licznymi plazmoblastami, stanowiący 65% utkania. Obraz ten potwierdza uzyskany po 2 tygodniach wynik badania histopatologicznego. Jednocześnie rutynowo zostaje wysłana próbka szpiku do badania cytogenetycznego. Chora zostaje poddana chemioterapii CTD. Po 2 miesiącach terapii stwierdza się progresję choroby. Białko całkowite wzrasta do 13 g/dl, BM z 4,4 g/dl do 5,0 g/dl. Rozwija się niedokrwistość. Powoli pogarsza się również czynność nerek. W dalszym ciągu lekarz prowadzący nie dysponuje charakterystyką cytogenetyczną szpiczaka. Z uwagi na progresywny przebieg choroby i pogarszający się stan ogólny chorej zapada decyzja o chemioterapii EDAP. Leczenie przebiega z ciężkimi powikłaniami infekcyjnymi. Po jej zakończeniu i po regeneracji hematopoezy nadal obserwowana jest progresja choroby. Równocześnie, po długim czasie oczekiwania, jest gotowa ocena cytogenetyczna: stwierdza się złożone, niekorzystne aberracje (hipodiploidia) del 13q(RB1) oraz del 17p13 z amp1q21. Podjęta zostaje decyzja o kontynuacji leczenia w układzie PAD. Dwa kolejne pełne kursy PAD nie przełamują oporności na chemioterapię. Stan chorej sukcesywnie się pogarsza. W krótkim czasie dochodzi do ciężkiej mocznicy z koniecznością rozpoczęcia hemodializ. W 6. miesiącu od rozpoznania szpiczaka – chora ciężko wyniszczona, z aktywnym procesem nowotworowym – zapada na obustronne zapalenie płuc; zgon następuje w mechanizmie obwodowej niewydolności krążenia.

Komentarzem do opisanego tragicznego przypadku niech będzie zamieszczona ilustracja (ryc. 13.4). Obrazuje ona istotne różnice w odpowiedzi na leczenie i czas przeżycia (OS) u chorych na MM poddanych intensywnej terapii cytostatycznej z wykorzystaniem auto-SCT – w zależności od sygnatury dużego ryzyka, którą określa ISS i profil aberracji cytogenetycznych.



Ryc. 13.4. Różnice w odpowiedzi na leczenie i czas przeżycia (OS) u chorych na MM poddanych intensywnej terapii cytostatycznej z wykorzystaniem auto-SCT [za: Inamoto Y., Kurahashi S., Imahashi N. i wsp. *Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation*. Am J Hematol 2009; Feb 27]; ISS 3 – 3 stopień w Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej; CA – aberracje cytogenetyczne; P – poziom istotności statystycznej

Podsumowując, należy podkreślić, że szpiczak mnogi jest złośliwym i nadal nieuleczalnym nowotworem hematologicznym. Przebieg choroby i czas przeżycia chorych są bardzo zróżnicowane. Wprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych pozwoliło na wyodrębnienie wielu molekularnych podtypów choroby, które charakteryzują się odmiennym przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Wiedza ta już dzisiaj ma olbrzymie znaczenie w planowaniu optymalnej terapii chorych. Wszyscy mamy nadzieję, że niedługo poznamy pierwsze precyzyjne cele terapii molekularnej, co prawdopodobnie zindywidualizuje proces leczenia oraz zasadniczo poprawi wyniki terapii.

14

Roman Mikuła, Semko Lipiec

Wybrane zagadnienia opieki psychiatryczno- -psychologicznej u chorych na choroby nowotworowe

*Selected aspects of psychological
and psychiatric care of patients
with neoplastic diseases*

Streszczenie

Psychiatria i psychologia w hematologii obejmują szeroki zakres oddziaływań psychiatryczno-psychologicznych: elementy diagnostyki, a przede wszystkim terapii, w tym psycho- i farmakoterapii oraz pomocy psychospołecznej skierowanej do samego pacjenta, ale również jego rodziny i opiekunów. Bezdyskusyjny jest wpływ kondycji psychicznej na jakość współpracy z lekarzem i efekty leczenia, a także na jakość życia osoby dotkniętej chorobą. Współczesne światowe standardy leczenia onkologicznego zakładają równoczesne objęcie chorego szerokim spektrum pomocy, również psychiatryczno-psychologicznej. W rozdziale omówiono możliwe reakcje, postawy i przeżycia na poszczególnych etapach choroby, ale także okoliczności, w których mamy do czynienia z psychopatologią.

Słowa kluczowe: psychoonkologia, depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia stresowe, farmakoterapia, psychoterapia, samobójstwo, interwencja kryzysowa, psychiatria, psychologia, opieka paliatywna

Abstract

Psychiatry and psychology in hematology covers a wide range of psychiatric and psychological influences in oncology. Influences refer to diagnostics, but first of all to therapy, therein psychotherapy, pharmacotherapy and psychosocial help given to patient and its family and protectors as well. The fact that psychological condition affect the quality of cooperation with doctor and effects of treatment, and also the quality of patients life in disease, is undisputed. Contemporary world standards of oncological treatment assume simultaneous taking patient under wide spectrum of help, therein psychiatric and psychological help. In the chapter we undertook the discussion on possible reactions, attitudes and experiences on each stage of disease, as adequate to situation, but also those circumstances when we deal with psychopathology.

Key words: psychooncology, depression, anxiety disorder, stress disorder, pharmacotherapy, psychotherapy, suicide, crisis intervention, psychiatry, psychology, palliative care

Jest taka cierpienia granica, za którą się uśmiech pogodny zaczyna
Czesław Miłosz „Walc”

WSTĘP

Pacjent z chorobą nowotworową to pacjent, który wymaga podejścia wieloaspektowego, przeżywa bowiem chorobę w wielu wymiarach.

Po pierwsze, wymiar medyczny – jednoznaczność wyników badań laboratoryjnych wyjaśnia złe i coraz gorsze samopoczucie, konstytuuje intuicyjnie przeżywany lęk przed najgorszym, niezrozumienie terminów i procedur łączy się z nadzieją i koniecznością jak najszybszego działania – podjęcia leczenia.

Po drugie, wymiar społeczny – nowotwór to wyrok, często wykluczenie, ale też uzasadnienie jak najlepszej opieki.

Konteksty medyczny i społeczny przechodzą w wymiar indywidualny – osobistego przeżywania choroby. Kryzys wymagający weryfikacji dotychczasowego systemu wartości i światopoglądu [Płużek 1991]. To jednak nie tylko pytanie o to, jak żyć. Nowotwór to także pytanie o śmierć. To filozofia życia i odejścia.

Z kolei wymiar psychiatryczny to przeżycie depresji, szans, jakie daje farmakoterapia, i jej skutków, konieczności szybkiej i skutecznej pomocy uwzględniającej kondycję psychiczną i stan somatyczny, zwłaszcza że częstość zaburzeń psychicznych jest w tej grupie chorych znaczna. Marginalizowanie tego faktu jest powodem „niedodiagnozowania” tego typu zaburzeń, co z kolei utrudnia skuteczną opiekę medyczną i jest źródłem cierpienia dla chorego i jego rodziny [Trzebiatowska 2000].

Aspekt psychologiczny obejmuje szeroko rozumiane wsparcie na każdym etapie choroby, poprzedzone indywidualną diagnozą osobowości zarówno chorego, jak i jego rodziny.

Psycholog czy psychiatra pracujący z pacjentem chorym somatycznie musi zachować szczególny rodzaj uwagi i ostrożności. Istnieje bowiem ryzyko nadinterpretacji i uproszczenia, gdy albo przecenia się wpływ i rolę czynników psychologicznych, albo też sprowadza się cierpienie do wyłącznie biologicznych mechanizmów i uwarunkowań.

CHOROBA JAKO KRYZYS

Doświadczenie choroby nowotworowej to stan głębokiego kryzysu psychologicznego. Kryzys ten wyraża się na płaszczyźnie poznawczej, emocjonalnej i behawioralnej. Obejmuje reakcje biologiczne, nasz aparat psychiczny i sferę duchowości. Samo słowo „kryzys” jest terminem wieloznacznym, choć w języku polskim, a zwłaszcza potocznym, jego rozumienie zawiera wyłącznie konotacje negatywne. Amerykański psycholog

Gordon Willard Allport zaproponował definicję, która wydaje się szczególnie użyteczna dla niniejszych rozważań. Rozumie on stan kryzysu jako sytuację emocjonalnego i umysłowego stresu, która wymusza zmianę perspektyw, ale w ciągu krótkiego czasu. Istotne jest, że te zmiany perspektyw pociągają za sobą zmiany struktury osobowości, które z kolei mogą być progresywne albo regresywne [Płużek 1991]. Z definicji wynika, że człowiek w sytuacji kryzysowej pod wpływem traumatycznego zdarzenia nie może skorzystać z dotychczasowych sposobów radzenia sobie, bo są one nieskuteczne, niewystarczające, zmuszony jest więc do uruchomienia nowych sposobów adaptacji. Kryzys psychiczny chorych na nowotwory cechuje pewna dynamika. Jest to proces rozwijający się etapami, następującymi po sobie, z dość nieostrych granicami, ale umożliwiającymi właśnie adaptację do tej nowej, dramatycznej sytuacji. Etapom tym towarzyszą określone reakcje zależne w dużej mierze od wykorzystywanych mechanizmów obronnych. Pojęcie mechanizmu obronnego rozumiane będzie jako w większości nieświadoma aktywność psychiczna obejmująca przeżywanie i działanie. Mechanizmy obronne są uniwersalne, wspólne wszystkim ludziom, niezależnie od wieku, płci, stanu zdrowia. Działają automatycznie, bez udziału woli. Pozwalają zachować poczucie bezpieczeństwa osobistego, a jednocześnie w sposób charakterystyczny fałszują obraz samego siebie i otaczającej rzeczywistości. Same w sobie nie są ani dobre, ani złe, nie rozwiązują żadnego problemu, pomagają jedynie poradzić sobie z przykrymi emocjami, które towarzyszą określonym sytuacjom. Celem mechanizmów obronnych jest uniknięcie bólu psychicznego lub zredukowanie silnego nieprzyjemnego uczucia (np. lęku), podtrzymanie samooceny [Płużek 1991, McWilliams 2009]. W dalszej części omówione zostaną kolejne etapy reakcji na chorobę i mechanizmy obronne, które wydają się najbardziej charakterystyczne dla poszczególnych faz.

ETAPY CHOROWANIA

Etap szoku to czas ustalenia rozpoznania. Pacjenci, charakteryzując ten etap, mówią o odczuciu paraliżu, odrętwienia psychicznego, o stanie, który chwilami wydaje się nierzeczywisty, jak gdyby obok nich. Reakcje emocjonalne są na ogół gwałtowne lub skrajne: płacz, krzyk lub stupor i otamowanie reakcji emocjonalnych na skutek zbyt silnego stresu. W zachowaniu pojawia się często nieadekwatna i chaotyczna aktywność, często szukanie wsparcia i regres wyrażający się niemal całkowitą bezradnością i zależnością. Stan taki może trwać kilka godzin, dni lub tygodni. Jest to zależne od osobowości, ale także aktualnej sytuacji zewnętrznej. To w tej fazie pojawia się lęk. Emocja ta będzie utrzymywać się bardzo długo – miesiące, a nawet lata. Ma na ogół różny stopień nasilenia i zróżnicowany charakter. Od stanu przerażenia i paniki po wolno płynący, stale obecny niepokój. Jedna z pacjentek po upływie roku od ustalenia rozpoznania mówi na ten temat: „Lęk jest cały czas, mój tydzień to wiele różnych kolorów i barw, które oznaczają różne sytuacje, zdarzenia, ale przez wszystkie dni przebiega gruba czarna krecha i to jest ten lęk” [Lipiec 2010]. Niezależnie od tego, co będzie się działo dalej, w tej fazie szczególnie ważna wydaje się rola lekarza informującego o rozpoznaniu bądź podejrzeniu rozpoznania oraz innych osób mogących dać wsparcie. Pacjent jest bezradny i zagubiony. Silnie jatrogenne działanie ma – nadal zdarzający się – błąd w postaci odbierania nadziei, podawania przypuszczalnego okresu przeżycia lub wzmacniania informacji co

do śmiertelności. Chorzy doskonale pamiętają ten moment także na kolejnych etapach leczenia. Wydaje się też, że stale nawiązują do tego komunikatu w swoich rozmowach. Jest jak refren w przebiegu kolejnych faz: diagnostyki, terapii, remisji czy pogorszenia. Najczęściej jednak onkolodzy w kontakcie z chorymi zmagają się z podawaniem konkretnych, tzw. suchych faktów dotyczących choroby, często procentowo określając szanse na wyzdrowienie. Tymczasem pacjent w każdym momencie powinien uzyskać informacje co do aktualnego stanu, działania leków, wdrożonego leczenia, ewentualnych powikłań i kolejnych planowanych etapów. Znajomość faktów jest istotna również dlatego, że zainteresowany musi skonstruować własny wizerunek choroby. Od tej konstrukcji będą zależeć jego emocjonalne reakcje. Jeśli będzie dysponował wiedzą, na niej oprze rozumienie sytuacji, a nie na wyobrażeniach. Jak bowiem wiadomo, chory może opierać się właśnie na faktach dotyczących choroby lub na wyobrażeniach o tych faktach [De Walden Gałuszko 2000].

Po szoku następuje **etap zaprzeczania**. Większość chorych wkrótce po zapoznaniu się z diagnozą łapie się na myśleniu: to nie ja jestem chory, to nie mnie dotyczy ta sytuacja. Na samą wiadomość o chorobie wielu reaguje, krzycząc: „O, nie!”. Taka reakcja jest śladem archaicznego procesu typowego dla dziecięcego egocentryzmu, zgodnie z którym dopóki nie uznaję, że coś się dzieje, to nie będzie się to działo naprawdę [McWilliams 2009]. Większość z nas używa w pewnym stopniu mechanizmu zaprzeczania. Choć w oczywisty sposób zaprzeczanie fałszuje rzeczywistość, to wydaje się, że w przypadku reakcji na chorobę ma charakter przystosowawczy. Stan ten może trwać od kilku minut do kilku miesięcy. Odraczając uświadomienie sobie rozpoznania, chory chroni organizm przed dekompensacją, przed gwałtownym załamaniem. Odracza w jakimś sensie przyjęcie choroby i związaną z tym depresję. To odroczenie ma często postać nadaktywności, rzucenia się w wir pracy, rozpoczynania nowych projektów, przesadnego dbania o wygląd. Dla obserwatora jest zauważalne w postaci euforii, pośpiechu i zwiększonej aktywności psychoruchowej. Jest w tym jednak pewien przymus, napięcie, a czasem sztuczność, nieadekwatność w odniesieniu do sytuacji. To z tą sytuacją pacjent wcześniej lub później będzie musiał się skonfrontować. Zaprzeczanie jest typową reakcją mającą pomóc przystosować się do choroby. Problem pojawia się, gdy trwa zbyt długo i gdy w konsekwencji chory nie podejmuje leczenia lub nie stosuje się do jego zasad. Wówczas zaprzeczanie ma negatywny, czy wręcz destrukcyjny charakter.

Etap zaprzeczania wydaje się kończyć wtedy, gdy w przeżywaniu pojawiają się **gniew i wściekłość**. Te negatywne i niezwykle silnie motywowane emocje mają charakter odreagowania, często chaotycznego, kiedy to poczucie niesprawiedliwości i krzywdy miesza się z zazdrością i skłonnością do atakowania innych. Wydaje się, że w tym okresie silnie działającym mechanizmem obronnym jest mechanizm projekcji. Chory, który oskarża rodzinę (wbrew obiektywnym faktom) o złe traktowanie, niechęć czy wrogość, te same zarzuty kierując często pod adresem personelu medycznego, może w nieświadomy sposób przypisywać innym własne, aktualnie przeżywane, choć nieakceptowane emocje czy postawy. Jest bowiem zawsze związana z brakiem akceptacji siebie i swojej sytuacji. Projekcja jest zjawiskiem, w którym to, co pochodzi z wnętrza człowieka, jest błędnie rozumiane jako pochodzące z zewnątrz [Płużek 1991].

Na tym etapie chory może również ujawniać infantylne reakcje, kiedy to np. złość wyrażana jest w sposób gwałtowny, nieuwzględniający realiów; podobnie lęk czy rozpacz. Może się wydawać, że chorzy są niezaradni, wymagają nadmiernej pomocy nawet przy czynnościach, które są w stanie samodzielnie wykonywać. Boją się zasypiać, odmawiają przyjmowania posiłków, wymagają pomocy przy czynnościach higienicznych. Zachowanie

takie nie jest wyrazem braku umiejętności czy kompetencji społecznych. Jest wynikiem działania mechanizmu obronnego regresji, a więc wyrazem aktualnie przeżywanego olbrzymiego lęku i stresu, z którym osoba próbuje sobie poradzić, instynktownie cofając się do wcześniejszych okresów życia, postrzeganych przez nią jako spokojne i bezpieczne.

Elizabeth Kübler Ross, psychiatra podejmująca problematykę chorych terminalnie, o fazie gniewu pisze, że jeżeli otoczenie potrafi tolerować ten gniew (częściowo usprawiedliwiony i podsycany reakcjami rodziny), nie biorąc go do siebie, to chory szybciej osiąga etap przejściowy targowania się, po czym następuje depresja, prowadząca z kolei do ostatecznego pogodzenia się z losem [Kübler Ross 1979].

Etap targowania się to stosunkowo krótki, ale ważny okres adaptacji do choroby, wskazujący na ciągle dużą determinację, siłę woli i nadzieję. Upraszczając, można powiedzieć, że wyraża się w – często rozpaczliwych – próbach zapanowania nad chorobą lub choćby spowolnienia jej postępu. Najczęściej jest odwołaniem się do absolutu, siły wyższej, Boga, który dotychczas mniej lub bardziej był obecny w świadomości chorego. Chory usiłuje zawrzeć pewien układ. Warunkowy. Jeżeli wyzdrowieję, to... Gdybym mogła spędzić święta z rodziną, to... Jeżeli będę przy mojej córce, gdy pójdzie do pierwszej klasy, to... Będę się modlić i korzystać z sakramentów, jeśli tylko pozwolisz mi zobaczyć wnuki, iść na wesele syna, choć raz jeszcze iść do pracy... Targowanie się jest próbą odraczania najgorszego. Musi zawierać wartość, którą chory chce uzyskać, zachowanie (obietnicę), które doprowadzi do nagrody, ale także ustalony przez chorego ostateczny czas (tylko jedne święta, do narodzin wnuka), czemu towarzyszy najczęściej obietnica, że już więcej prosić nie będzie. Targowanie się jest wewnętrznym dialogiem utrzymywanym zazwyczaj w tajemnicy. Dowiadujemy się o nim zazwyczaj po fakcie, gdy pacjent w szczerzej rozmowie z ulgą mówi, że udało mu się uzyskać coś, w czym widzi przejaw działania Boga, lub gdy w rozpacz z żalem wyrzuca, że jego prośby nie zostały wysłuchane. Etap targowania się to weryfikacja wartości. Dlatego w przypadku osób wierzących bardzo duże znaczenie mają w tym czasie kontakty z osobami duchownymi.

Etap targowania się przechodzi w **etap depresji**. To długi etap – siły do walki się wyczerpały, pacjent utracił też nadzieję. Depresja to strata. Obok podstawowej utraty zdrowia – na tym etapie już w pełni uświadomionej – większość chorych doświadcza wielu innych strat. Utrata pracy, często płynności finansowej, utrata komfortu związana z przedłużającą się hospitalizacją, nierzadko strata współmałżonka czy przyjaciół. Partnerzy życiowi często nie są w stanie udźwignąć ciężaru choroby i jej konsekwencji. Odczuwana w końcu coraz silniejsza bezradność może uruchomić mechanizmy ucieczkowe, czasem symboliczne, np. w pracę, obowiązki domowe, a czasem dosłowne – wyrażające się odejściem od partnera. Depresja to smutek, zahamowanie, anhedonia i lęk. Próbuąc się wczuć w położenie chorego, poczuwamy ciężar, niemoc, a koloryt emocji będzie zdeterminowany czernią [Kępiński 1985]. Doświadczane straty powodują, że chory czuje, jakby wraz z nimi umarła jakaś jego część. Wewnętrzne przeżywanie zdeterminowane jest przez uczucie pustki. Jeżeli pacjent będzie się koncentrował na utraconych wartościach, starając się je za wszelką cenę przywrócić, to może w końcu dojść do wniosku, że jakieś jego zachowania, błędy, grzechy doprowadziły go do tej sytuacji. W domyśle bowiem może pojawić się złudne poczucie, że jeżeli zrozumie, co zrobił źle, i dokona swego rodzaju restytucji, to wartości te odzyska. Jednocześnie ten mechanizm zwracania się przeciwko własnemu „ja” redukuje lęk i zapełnia pustkę. Gdy unika się żałoby, może pojawić się nieświadoma samokrytyka. Ale straty w przypadku chorych onkologicznych nie dotyczą tylko przeszłości. Depresja dotyczy również tego, co może zostać utracone w przyszłości. To strata wszystkiego i wszystkich. Bliscy, którzy to

zrozumieją, nie będą się starali pacjenta za wszelką cenę pocieszać, ale poprzez aktywne słuchanie i emocjonalne wsparcie dopuszczają do ekspresji adekwatnego żalu, co z kolei daje szansę na pogodzenie się z sytuacją.

Etap akceptacji najtrudniej sobie wyobrazić z perspektywy osoby zdrowej. O ile wcześniejsze zaprzeczanie, szok, depresja i gniew wydają się adekwatne i zgodne z ogólnoludzkim podejściem do chorowania, o tyle pogodzenie się z sytuacją wydawać by się mogło niezrozumiałe. Media często chorowanie porównują do walki, używając określeń: wygrał, przegrał, nie dał rady lub – co gorsza – poddał się. W konsumpcyjnym społeczeństwie nastawionym na sukces nie ma miejsca na dopuszczenie śmierci. Etap akceptacji nie jest stanem szczęśliwości czy euforii. Utrzymuje się adekwatny żal z powodu opuszczania i rozstawania się z najbliższymi, ale jednocześnie pojawia się spokój, pewna wewnętrznie odczuwana cisza. Towarzyszy temu wyraźnie mniejsze zainteresowanie światem zewnętrznym, słabszy kontakt z otoczeniem, zwiększona potrzeba snu. Jest to efekt fizycznego wyczerpania organizmu, ale na płaszczyźnie psychicznej odczuwany jest spokój. Osiągnięcie tego stanu wymaga olbrzymiej pracy i wysiłku ekspresji silnych emocji typowych dla wcześniejszych etapów. Akceptacja nie jest poddaniem się, ale zgodą na to, co przyniósł los. To niezwykle trudny moment dla rodziny, często nierozumiejącej postawy i wynikających z niej potrzeb chorego. Nierzadko rodzina organizuje dalsze leczenie, szuka klinik, niekonwencjonalnych metod, nieraz zmusza wręcz do poddania się kolejnym zabiegom operacyjnym (często wbrew sugestii lekarza). Najbliżsi – skupieni na własnym bólu – odbierają postawę chorego jako rezygnację i poddanie się. Nie rozumieją, że na tym etapie chory nie boi się śmierci i rozumie ją jako nieuniknioną konsekwencję, a dla wielu jest to tylko przejście do kolejnego etapu czy rzeczywistości. W idealnej sytuacji dochodzi do poczucia równowagi pomiędzy odpowiedzialnością za swoje wybory życiowe a akceptacją losu, który spotkał człowieka [Erikson 2002].

Zaproponowany podział oparty na koncepcji Kübler Ross ma tę wartość, że stanowi pewną syntezę możliwych stanów i reakcji, pozwalając tym samym wczuć się w sytuację człowieka zagrożonego śmiertelną chorobą. Jest ponadto jedną z pierwszych koncepcji tak otwarcie i odważnie podejmujących problematykę chorych terminalnie. Nie powinien być jednak traktowany jako model normatywny. W praktyce obserwuje się bowiem występowanie opisywanych etapów w różnych sekwencjach. Oznacza to, że fazy mogą być wymieszane z sobą, pojawiać się niemal jednocześnie lub wielokrotnie powracać – wydawałoby się – bez logicznego związku. Jest to związane przede wszystkim z indywidualnymi predyspozycjami, okresem życia, jak i zewnętrznymi okolicznościami, które towarzyszą leczeniu.

DEPRESJA

Smutek, przygnębienie, które w języku potocznym często określa się mianem depresji, są zrozumiałą dla wszystkich reakcją emocjonalną na sytuację związaną z ciężką chorobą. Nie istnieje też ścisła granica między taką reakcją a zespołem objawów chorobowych klinicznie klasyfikowanych jako depresja. Stąd też często depresja nie jest właściwie rozpoznawana i leczona („współczuję, ale to zrozumiałe, że ten człowiek tak się czuje”). Z pewnością konsultacja większości chorych hematologicznych przez psychiatrę czy psychologa klinicznego byłaby sensownym rozwiązaniem, ale w praktyce mało realnym.

Lekarz prowadzący (hematolog) czy lekarz rodzinny powinien dysponować podstawową wiedzą na temat rozpoznawania, przebiegu i leczenia depresji. Należy pamiętać, że depresja powoduje znaczące obniżenie jakości życia pacjenta, pogarsza rokowanie, często prowadzi do działań samobójczych bądź też rezygnacji z terapii, a równocześnie jest chorobą, którą można skutecznie leczyć.

Podstawowe objawy depresji (wg ICD-10):

- pogorszenie nastroju,
- utrata zainteresowań i zdolności do radowania się,
- zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości i osłabienia aktywności.

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie dwóch z wymienionych objawów trwających co najmniej dwa tygodnie.

Inne często występujące objawy depresyjne to:

- osłabienie koncentracji i uwagi,
- niska samoocena i słaba wiara w siebie,
- poczucie winy i małej wartości,
- pesymistyczne widzenie przyszłości,
- myśli, tendencje i próby samobójcze,
- zaburzenia snu,
- zmniejszony apetyt.

Subiektywny odbiór objawów depresji może być opisywany przez pacjentów w różny sposób, może też mieć różne nasilenie. Wspólną cechą w większości przypadków jest rytm dobowy – najgłębsze obniżenie nastroju rano, ze względną poprawą w godzinach wieczornych.

Może występować depresja atypowa – nierzadko mamy do czynienia z sytuacją, kiedy proste, schematyczne spojrzenie na objawy nie pozwala nam odpowiednio ustalić rozpoznania na podstawie wcześniej przytoczonych kryteriów ICD. Pacjent może zgłaszać skargi na pojedyncze epizody, jak bóle głowy, grzbietu czy bezsenność, bez wyraźnych zmian dotyczących nastroju, napędu aktywności czy emocji. Oczywiście sytuacja taka odwraca myślenie od diagnoz psychiatrycznych. Leki stosowane wtedy objawowo są nieskuteczne lub skuteczne tylko w niewielkim stopniu, a dopiero podanie antydepresantów przynosi pożądane efekty. Takie atypowe formy zespołów depresyjnych nazywamy depresją maskowaną, a ich objawy – maskami depresji. W rozpoznaniu depresji maskowanej mogą pomóc:

- często przebieg remitujący (okresowe nawroty),
- rodzinne występowanie chorób afektywnych (także depresji maskowanych),
- w maskach bólowych brak przyczyn somatycznych bólu,
- skuteczność terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

W tabeli 14.1 przedstawiono podział depresji maskowanych [Puzyński 2000].

Dystymia jest kolejną kategorią diagnostyczną niespełniającą kryteriów depresji, a objawia się przewlekłym (ponad 2 lata) umiarkowanym pogorszeniem nastroju, uczuciem znużenia i ogólnej niesprawności i osłabieniem aktywności. Wprawdzie zdolność do wykonywania podstawowych obowiązków (np. domowych) jest często zachowana, towarzyszy im jednak brak satysfakcji. U niektórych chorych obserwuje się napięcie, drażliwość, stany dysforii, mogą się pojawiać postawy roszczeniowe wobec leczących z powodu niesatysfakcjonujących efektów terapii. W przebiegu dystymii możliwe są

Maski psycho- patologiczne	Zaburzenia rytmów bio- logicznych	Maski wegetatywne i psychosomatyczne	Maski bólów	Maski beha- wioralne
■ zaburzenia lękowe ■ natręctwa ■ jądłowstręt	■ bezsenność ■ nadmierna senność	■ zespół dławicy piersiowej ■ zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego ■ stany spastyczne dróg żółciowych ■ zespół niespokojnych nóg ■ świąd skóry	■ bóle głowy ■ neuralgie (np. nerwu trójdzielnego)	■ okresowe nadużywanie alkoholu ■ okresowe nadużywanie leków

Tab. 14.1. Podział depresji maskowanych

okresy krótkich remisji objawów. W takich przypadkach także uzyskuje się poprawę, stosując leczenie przeciwdepresyjne i psychoterapię. Chorzy z dystymią wykazują pewne swoiste cechy osobowości, takie jak: niska samoocena, poczucie winy, brak asertywności, pesymizm, brak satysfakcji z wykonywanych czynności, zależność od innych, samoudręczeniuowe poświęcanie się pracy. Warto o tym pamiętać, gdyż tę kategorię szczególnie łatwo przeoczyć – mało który chory na szpiczaka mnogiego nie jest przewlekłe smutny, mniej aktywny, czy też wręcz spowolniały w porównaniu z wcześniejszą aktywnością.

Zespół zmęczenia [Rymaszewska, Dudek 2009] charakteryzuje się nasilonym zmęczeniem, poczuciem mniejszej energii, wyraźnie większą potrzebą odpoczynku w porównaniu z aktywnością we wcześniejszym okresie (objawy te utrzymują się co najmniej dwa tygodnie w ostatnim miesiącu), ponadto występują ogólne osłabienie, zaburzenia uwagi, osłabiona motywacja i zmniejszone zainteresowanie codziennymi czynnościami. Rozpoznanie zespołu zmęczenia wymaga wykluczenia depresji oraz przyczyn somatycznych (choroby serca, nerek, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość). W postępowaniu zaleca się aktywność fizyczną, interwencje psychospołeczne, udział w grupach edukacyjnych i grupach wsparcia.

REAKCJA NA CIĘŻKI STRES I ZABURZENIA ADAPTACYJNE

Reakcja na sytuacje trudne, na niekorzystne rozpoznanie zależy od siły bodźca (a zatem formy przekazania informacji, wiedzy pacjenta na temat choroby, sposobów leczenia, a zwłaszcza rokowania), ale też konstrukcji psychicznej chorego, aktualnej kondycji psychofizycznej, jakości wsparcia rodziny, bliskich czy też pracowników służby zdrowia. Brak możliwości poradzenia sobie z sytuacją kryzysową – „załamanie psychiczne” – prowadzi do wystąpienia zachowań regresywnych i objawów psychopatologicznych. Klasyfikacja ICD wyróżnia:

- ostrą reakcję na stres,
- zaburzenie stresowe pourazowe (PTSD),

- zaburzenia adaptacyjne, jak:
 - krótka reakcja adaptacyjna,
 - reakcja depresyjna przedłużona,
 - reakcja lękowo-depresyjna,
 - reakcja głównie z zaburzeniami innych emocji,
 - reakcja głównie z zaburzeniami zachowania,
 - reakcja z mieszanymi zaburzeniami zachowania i emocji,
- inne reakcje na ciężki stres.

ZABURZENIA LĘKOWE

Lęk jako objaw jest bardzo często związany z hematologią i innymi dziedzinami medycyny, towarzyszy przeżywaniu sytuacji obcych, z dużą liczbą niewiadomych, a przede wszystkim potencjalnie zagrażających, kiedy więc wyobrażamy sobie przebieg choroby, to staje się jasne, że może on towarzyszyć każdemu jej etapowi: od początku diagnostyki aż po lęk dotyczący umierania. Reagowanie lękiem, podobnie jak reagowanie depresją, możemy uznać za naturalne w sytuacji poważnej choroby, ale często reakcja taka przybiera charakter patologiczny, wymyka się całkiem spod kontroli, co może w istotny sposób zmieniać nie tylko subiektywne przeżywanie („jakość chorowania pacjenta”), ale też obiektywnie poziom współpracy z zespołem leczącym, motywację do aktywnego uczestnictwa w walce z chorobą, gdyż częstszą reakcją na lęk patologiczny jest ucieczka, a nie mobilizacja do walki. Lękowi towarzyszą zaburzenia funkcjonowania w sferze intelektualnej, znacznie zmniejszone są możliwości koncentrowania uwagi, zapamiętywania, odtwarzania, co często chorzy opisują jako „otępienie”. Zaburzenia lękowe mogą przybierać różne formy, mogą pojawiać się okresowo w znacznym nasileniu – w formie napadów – bądź też „trwać w tle”.

Lęk napadowy polega na atakach ciężkiego, panicznego lęku, które nie są ograniczone do jakiegokolwiek szczególnej sytuacji czy okoliczności, a których tym samym nie można przewidzieć. Wśród objawów najczęściej wymienia się: kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, poszerzenie źrenic, uczucie duszności oraz suchości w jamie ustnej, trudności w nabraniu powietrza, wahania ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, zlewne poty i inne objawy dysregulacji wegetatywnej wraz z narastającym uczuciem strachu, lęku przed utratą kontroli czy śmiercią. Lęk napadowy rozpoznajemy, kiedy występuje w formie izolowanej, a w razie występowania w przebiegu depresji traktujemy go jako część jej obrazu klinicznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione to przewlekłe, wolno płynące stany niepokoju i poczucia zagrożenia, utrzymujące się uporczywie przez cały czas i niemodyfikowane zewnętrzną sytuacją. Do objawów somatycznych najczęściej zalicza się napięcie mięśniowe, przyspieszenie rytmu serca i oddychania, zaburzenia pracy układu pokarmowego (ból brzucha, biegunki) i moczowego (częste oddawanie moczu). Lęk taki ma zawsze charakter przewlekły, rozciągnięty w czasie, o różnym nasileniu w swoim przebiegu. Istnieje też sprzężenie zwrotne w przypadku życiowych sytuacji traumatycznych u chorych odczuwających lęk uogólniony. Z jednej strony nasilenie lęku uogólnionego wynika z trudnych sytuacji życiowych (choroby), z drugiej – powoduje pogorszenie się sytuacji życiowej i wpływa na rokowanie.

Częste współwystępowanie depresji i zaburzeń lękowych przysparza problemów diagnostycznych w zakresie stanów emocjonalnych. W obrazie obu zaburzeń pojawiają się charakterystyczne wspólne objawy, jak również takie, które je różnicują. Lęk charakteryzuje się psychicznym i somatycznym nadmiernym pobudzeniem. W depresji pojawiają się: niemożność przeżywania przyjemności, zmniejszona energia, spowolnienie psychiczne i fizyczne oraz wahania samopoczucia w ciągu doby. Wspólnymi objawami są: poczucie zmęczenia, problemy z koncentracją uwagi, zaburzenia łaknienia i snu. Za element różnicujący te zaburzenia przyjmuje się obserwację, zgodnie z którą w przypadku lęku uogólnionego objawy te są wyraźniej uchwytne w okresie nasilania się lęku, podczas gdy w przebiegu depresji występują stale. Chorzy na depresję po obudzeniu się wcześniej rano mają kłopoty z ponownym zaśnięciem. Inaczej wygląda to w wypadku zaburzenia lękowego – pacjenci nękani koszmarными snami budzą się w nocy i nie mogą ponownie zasnąć. W sferze życia seksualnego też pojawiają się istotne różnice. W zaburzeniach lękowych kontakty seksualne mają często charakter instrumentalny, służąc rozładowaniu napięcia. W depresji zainteresowanie życiem seksualnym znacznie się zmniejsza.

Chorzy z łagodnymi objawami lęku wolno płynącego najczęściej uzyskują poprawę w psychoterapii bez farmakologicznej interwencji. Pacjenci z nasilonymi lub przedłużającymi się objawami wymagają już farmakoterapii. Najczęściej stosowaną grupą leków przeciwłękowych są benzodiazepiny, leki o dużej skuteczności w początkowych okresach stosowania, o szybkim wstępnym efekcie (często po kilkunastu minutach), w większości przypadków o dobrej tolerancji. Mają one też działanie nasenne, miorelaksacyjne i przeciwpadaczkowe. Istotnym problemem dotyczącym stosowania benzodiazepin są ich właściwości uzależniające. Z tego powodu w razie konieczności dłuższego stosowania warto wybrać inne substancje – wspomniane w podrozdziale dotyczącym farmakoterapii.

ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI

Jakościowe zaburzenia świadomości są wynikiem nieprawidłowej czynności ośrodkowego układu nerwowego. Przyczynami mogą być między innymi: niedotlenienie w przebiegu ciężkiego stanu ogólnego, niedokrwistości, niewydolności krążenia; gorączka; hipoglikemia; zaburzenia wodno-elektrolitowe; reakcje na leki (sterydy, opioidy, glikozydy nasercowe, interferon, leki psychotropowe o działaniu cholinolitycznym, przeciwparkinsonowskie). Obraz kliniczny może być zróżnicowany w zależności od obecności i proporcji zmian, którym podlega strumień świadomości (przymglenie, zmącenie, zwężenie). Dość charakterystyczne jest nasilanie się zaburzeń w godzinach wieczornych i nocnych oraz niepamięć większości wydarzeń po uzyskaniu poprawy, w różnym stopniu w poszczególnych zespołach. Wśród tej grupy zaburzeń wyróżniamy: zespół prostego przymglenia, zespół splątania, zespół majaczeniowy i zespół zamroczeniowy.

Zespół prostego przymglenia przebiega z zaburzoną orientacją w czasie i miejscu, utrudnioną komunikacją, spowolnieniem psychomotorycznym (według prof. Jacka Wciórki przeżywanie i zachowanie pacjenta można sobie wyobrazić jako podobne do zachowania człowieka próbującego poruszać się w gęstej mgłę [Bilikiewicz i wsp. 2002]).

Zespół splątania charakteryzują: głębokie przymglenie, zagubienie, splątanie wypowiedzi związane z rozerwaniem wątków myślenia, chaotyczna aktywność ruchowa z pobudzeniem lub zahamowaniem.

W **zespole majaczeniowym** dominuje zamięnienie (zdaniem prof. Wciórki możemy to sobie wyobrazić jako zachowanie w środowisku o niejednakowej przejrzystości, jasności oraz szybko zmieniającej się postaci), pojawiają się zaburzenia spostrzegania: iluzje, omamy, najczęściej wzrokowe, często podlegające interpretacjom urojeniowym, kontakt z pacjentem jest tylko fragmentaryczny lub go brak, zaburzona jest orientacja allopsychiczna (co do miejsca, czasu), często także autopsychiczna (co do własnej osoby). Towarzyszą temu pobudzenie, niepokój, często lęk i dysforia z dużym wzbudzeniem układu autonomicznego.

Zespół zamroczeniowy wiąże się głównie ze zwężeniem strumienia świadomości (według prof. Wciórki można to sobie wyobrazić jako zachowanie człowieka, którego pole widzenia świata zewnętrznego ulega skrajnemu ograniczeniu, „jak przez dziurkę od klucza”), zachowanie pacjenta jest niezrozumiałe, nieprzewidywalne, a często gwałtowne. Utrzymuje on słaby kontakt z otoczeniem lub nie komunikuje się z nim wcale, orientacja jest zaburzona we wszystkich aspektach, pojawia się i kończy nagle (często snem).

Oprócz jakościowych możemy się też spotkać z ilościowymi zaburzeniami świadomości – z sennością patologiczną, głębokim snem patologicznym i śpiączką, w których strumień świadomości ulega stopniowemu lub gwałtownemu wyłączaniu; stany te często poprzedzają zgon.

W postępowaniu terapeutycznym pierwszoplanową rolę odgrywa poszukiwanie i usuwanie przyczyn somatycznych. Hospitalizacja chorego na oddziale psychiatrycznym może wymagać przyjęcia pacjenta bez jego zgody, z powodu zagrożenia życia – z powiadomieniem sądu rodzinnego (i wszczęciem procedury zgodnie z Ustawą o ochronie zdrowia psychicznego z 1994 roku). Leczenie psychiatryczne jest w zasadzie tylko leczeniem objawowym, o tyle ważnym, że towarzyszące jakościowym zaburzeniom świadomości duże pobudzenie w zakresie układu wegetatywnego może szybko prowadzić do wyczerpania organizmu wyniszczonego już konsekwencjami choroby. Szczególnie pomocne w takich sytuacjach są benzodiazepiny i neuroleptyki.

KWESTIONARIUSZE

Bardzo pomocnym narzędziem zarówno dla samego pacjenta, jak i lekarza są kwestionariusze objawowe. Nie mogą zastąpić badania, wywiadu, nie mogą też służyć jako podstawa do ustalania rozpoznania, ale pomagają zwrócić uwagę na pewne aspekty sfery psychicznej. Kiedy stwierdzamy, że wiele tematów zawartych w kwestionariuszu dotyczy chorego, należy pogłębić diagnostykę, rozważyć włączenie stosownego leczenia. W trakcie leczenia farmakologicznego czy psychoterapii cyklicznie wypełniane kwestionariusze pomagają obiektywizować ocenę wyników postępowania. Oczywiście należy też wziąć pod uwagę, że nie wszystkie pytania będą adekwatne dla chorych na chorobę nowotworową, w związku z obecnością objawów choroby podstawowej. W tym szczególnym wypadku także uzyskane wyniki w punktach nie będą odpowiadały proponowanym ocenom w standaryzowanych skalach dla osób zdrowych somatycznie. W załączniku 14.1 zamieszczono przykłady takich skal, zachęcając do ich stosowania zarówno w przypadku samodzielnych interwencji terapeutycznych, jak i w celu usprawnienia komunikacji merytorycznej z konsultującymi psychologami klinicznymi i psychiatrami.

PSYCHOTERAPIA

Psychoterapię chorych na nowotwory stosuje się jako leczenie wspierające i uzupełniające konwencjonalne leczenie onkologiczne. Celem jest udzielenie wsparcia, pomoc w przeżyciu kryzysu psychicznego oraz leczenie zaburzeń emocjonalnych będących reakcją na nowotwór. Istnieją optymistyczne doniesienia dotyczące istotnego wpływu czynników psychologicznych na układ immunologiczny, co pozwala traktować psychoterapię jako istotny element procesu zdrowienia pacjenta [Wirga 1998].

Czym jest psychoterapia? Z definicji jest zespołem procedur leczniczych stosowanych w przypadku pacjentów chorujących na zaburzenia psychiczne. Jest szczególną formą komunikacji interpersonalnej, w której jedna osoba (psychoterapeuta) oddziałuje na drugą (pacjenta), posługując się psychologicznymi sposobami wpływania na stan psychiczny chorego [Aleksandrowicz 1998]. Objęcie psychoterapią chorych na nowotwory jest uzasadnione na każdym etapie choroby. Psychoterapia daje możliwość uzyskania wsparcia w bezpiecznych warunkach, odreagowania negatywnych emocji, pomaga zaadoptować się do nowej sytuacji przez uporządkowanie uczuć, myśli i działania. Psychoterapia może mieć formę spotkań indywidualnych lub w małych grupach, na ogół do pięciu razy w tygodniu przez 25–60 minut w wypadku spotkań indywidualnych oraz od jednej do kilku godzin w wypadku spotkań grupowych. Czynniki leczące to m.in. wzbudzanie nadziei, poczucie podobieństwa, dostarczanie wiedzy i informacji, altruizm, uczenie nowych umiejętności, naśladowanie, odreagowanie oraz czynniki egzystencjalne [Grzesiuk 1994]. W ramach psychoterapii istnieje wiele nurtów teoretycznych i opartych na nich procedur i technik terapeutycznych. Wydaje się, że dla chorujących na nowotwory najkorzystniejszy (bo uwzględniający większość aspektów) jest program psychoterapeutyczny Carla O. Simontona [Simonton i wsp. 2006]. Ideą proponowanej psychoterapii jest objęcie pomocą zarówno chorujących na nowotwory złośliwe, jak i ich opiekunów. Skonstruowano behawioralno-poznawczy program terapeutyczny uwzględniający większość podstawowych aspektów życia człowieka. Należy do nich sfera zachowania, obejmująca między innymi kształtowanie zdrowych nawyków, stosowanie się do leczenia, zachowania prozdrowotne i relaks. Sfera poznawcza jest uznawana za niezwykle istotną, bo pozwala zmienić nastawienie do choroby przez kształtowanie zdrowych myśli, stawianie sobie celów, budowanie adekwatnego obrazu siebie. Kolejny obszar to sfera emocjonalna, koncentrująca się z jednej strony na skutecznym radzeniu sobie z negatywnymi emocjami, w tym lękiem, poczuciem winy i bezradnością, a z drugiej – na rozwijaniu i utrzymywaniu nadziei oraz przystosowywaniu się do sytuacji.

Praca nad sferą duchową często dotyczy rewizji światopoglądu, dotychczasowych wartości i ich uniwersalnego zastosowania. Chorzy onkologiczni często mają poczucie ukarania bądź opuszczenia przez Boga, co jest źródłem konfliktów wewnętrznych i dodatkowego cierpienia. Praca terapeutyczna w zakresie duchowości obejmuje pytania o sens dotychczasowego życia i choroby, ale również w odważny sposób podejmuje tematykę związaną ze śmiercią i umieraniem.

Udział w terapii osoby wspierającej w naturalny sposób pozwala choremu zrozumieć swoją aktualną sytuację społeczną. Potrzebne jest więc budowanie systemu wsparcia, pogłębiania umiejętności komunikowania się z bliskimi, a także możliwość, czy wręcz konieczność pomocy dla samych osób wspierających. Psychoterapia chorych somatycznych nie musi poruszać również kwestie związane z fizycznością, w tym z dietą, aktywnością fizyczną, rekreacją [Simonton i wsp. 2006].

W ramach programu terapeutycznego Simontona stosuje się terapię indywidualną, grupową, rodzinną, a także zajęcia edukacyjne dotyczące nowotworów złośliwych, układu immunologicznego i emocji.

FARMAKOTERAPIA DEPRESJI I LĘKU

W niniejszej części pokrótce omówione zostaną zasady stosowania leków w opisywanych wcześniej sytuacjach klinicznych. Nie jest to opracowanie całościowo obejmujące temat. Hematolog samodzielnie stosujący psychofarmakoterapię powinien sięgnąć po pozycje szczegółowo omawiające jej zasady. Sensownym rozwiązaniem – gdy chory wymaga terapii farmakologicznej – wydaje się też skierowanie go na konsultację psychiatryczną. Wybór metody leczenia jest o tyle ważny, że odpowiednio dobranym lekiem – oprócz np. podstawowego działania przeciwdepresyjnego – możemy też wpływać na towarzyszące, drugoplanowe objawy. Istnieje duża grupa leków, które należy stosować przez kilka tygodni przed uzyskaniem wstępnych efektów, a więc przypadkowe czy chaotyczne dobieranie leków może się wiązać ze znacznym przedłużeniem cierpienia chorego. Oprócz potencjalnej nieskuteczności czy słabej efektywności terapii warto też zwrócić uwagę na występowanie działań niepożądanych (bardzo zróżnicowanych, co wynika z różnych mechanizmów działania leków). Szczególnym tego typu przypadkiem jest zwiększenie ryzyka samobójstwa – częste zjawisko w przypadku przyjmowania leków przeciwdepresyjnych o potencjale aktywizującym u osób z myślami „s” i zahamowaniem. Efekt aktywizujący pojawia się dużo szybciej, podczas gdy gorszy nastrój, a więc i tendencje samobójcze jeszcze się utrzymują – skutki bywają tragiczne.

Najczęściej stosowaną grupą leków są antydepresanty. Obejmuje ona kilkaset preparatów różniących się właściwościami, budową i mechanizmami działania. Większość obecnie wykorzystywanych leków przeciwdepresyjnych bez względu na mechanizm działania pozwala uzyskać porównywalne odsetki odpowiedzi na leczenie (50–70%), znacząco większe od placebo (30%). Zalecana jest monoterapia. Łączenia kilku leków z tej grupy lub skojarzenia – w celu potencjalizacji działania – z lekami z innych grup powinno się dokonywać w warunkach oporności przy wcześniejszych próbach. W doborze leku należy uwzględnić podstawowy obraz kliniczny depresji oraz objawów towarzyszących czy innych zaburzeń psychicznych, wiek, stan somatyczny i konieczność stosowania innych farmaceutyków oraz dotychczasowe doświadczenia chorego związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Jednym z nieodzownych warunków uzyskania poprawy jest stosowanie leków w dawkach terapeutycznych. W przypadku większości preparatów do właściwych dawek należy dochodzić stopniowo. Na odpowiedni efekt terapeutyczny trzeba czekać 2–8 tygodni, po około 3 tygodniach można zwiększyć dawkę, a w razie braku efektu po 2 miesiącach trzeba zmienić lek. Leczenia nigdy nie powinno się zaprzestać z chwilą uzyskania satysfakcjonującej poprawy klinicznej, gdyż objawy w takich sytuacjach często powracają. Po fazie aktywnego leczenia przez co najmniej kilka miesięcy (do kilku lat) prowadzi się leczenie mające na celu utrwalenie poprawy i zapobieganie nawrotom. Mimo że leki te nie mają właściwości uzależniających, w czasie odstawiania powinno się zmniejszać dawki stopniowo.

Najczęstsze przyczyny nieskuteczności leczenia przeciwdepresyjnego to: stosowanie niewłaściwie dobranych leków lub nieoptymalnych dawek, podawanie leku zbyt krótko,

Rodzaj zespołu depresyjnego	Postępowanie lecznicze
Depresja prosta Depresja z zahamowaniem (bez lęku, urojeń depresyjnych)	dezypramina, dibenzepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna
Depresja z natręctwami Depresja z lękiem napadowym	klomipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina
Depresja z dużym niepokojem i lękiem (agitowana) Osłupienie depresyjne z urojeniami depresyjnymi Depresja z urojeniami depresyjnymi (zespół Cotarda i inne)	w zależności od stanu klinicznego: amitryptylina, trimipramina lub leczenie skojarzone: lek przeciwdepresyjny + neuroleptyk lub na początku leczenia sam neuroleptyk (lewopromazyna, pernazyna, chlorprotiksen, sulpiryd), potem skojarzenie z lekiem przeciwdepresyjnym
Depresja poronna Subdepresja	doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna

Tab. 14.2. Przykładowe leki przeciwdepresyjne zalecane do stosowania w różnych postaciach klinicznych depresji [Pużyński 1997]

pomijanie oceny stanu somatycznego, interakcji leków oraz ograniczanie się do farmakoterapii i pomijanie pomocy psychoterapeutycznej [Pużyński 2000].

W zależności od postaci klinicznej depresji stosuje się różne leki przeciwdepresyjne (por. tab. 14.2).

Oczywiście powyższego wykazu nie należy traktować jako swoistej odpowiedzi na pytanie, jak leczyć, nie uwzględnia on bowiem co najmniej kilkudziesięciu substancji, którymi obecnie dysponujemy (publikacja źródłowa jest datowana na 1997 rok, nie uwzględnia więc ostatnich kilkunastu lat badań klinicznych). Odpowiedź brzmi: musimy leczyć najlepiej, zgodnie z aktualną wiedzą. Z tego właśnie powodu nie proponujemy (jak zakładał wstępny plan) formy skróconego przewodnika po lekach.

Wśród leków przeciwlękowych najbardziej rozpowszechnione są z pewnością benzodiazepiny, grupa zróżnicowana w zakresie specyfiki działań, proporcji między efektami uspokajającym, przeciwlękowym a nasennym, czasu działania czy czasu połowicznego rozpadu. Te różnice, jeżeli są odpowiednio wykorzystane, stają się poważnym sojusznikiem chorego i lekarza. Grupa ta – mimo rozpowszechnienia – nie jest wolna od poważnych negatywnych następstw. Istnieje duże ryzyko poważnych interakcji z alkoholem, z innymi substancjami o działaniu sedatywnym, ale w większości przypadków są to leki dobrze tolerowane, a podawane przez krótki czas przynoszą też imponujące efekty w zakresie redukcji lęku, napięcia i towarzyszących objawów dysregulacji vegetatywnej. Problemem jest nieco dłuższy czas stosowania, bowiem wszystkie benzodiazepiny mają silne właściwości uzależniające (okres bezpieczny to około miesiąca ciągłego przyjmowania, a względnie bezpieczny – 2–3 miesiące).

Dysponujemy kilkoma rozwiązaniami alternatywnymi w zakresie redukcji lęku i objawów pokrewnych. Inne leki – mimo że nie przynoszą tak szybkich rezultatów jak benzodiazepiny – są pod względem stosowania długoterminowego opcją bardzo

wartościową, o dużej skuteczności i trwałości działania. Można zastosować np. hydroksyzynę (efekt pojawia się nieco później i wiąże z silniejszą sedacją), buspiron (Spamilan), którego efekt terapeutyczny pojawia się po około 2 tygodniach stosowania, propranolol i inne β -blokery, które mają niewielką siłę działania przeciwlękowego, ale skutecznie regulują objawy somatyczne, dysregulację wegetatywną towarzyszącą lękowi, oraz leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza z grupy SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), i niektóre neuroleptyki.

Niemal wszystkie leki przeciwdepresyjne są metabolizowane przy udziale izoenzymów cytochromu P450, są też inhibitorami niektórych izoenzymów. Prawie wszystkie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne lub rzadziej farmakodynamiczne. Interakcje te mogą odpowiadać za działania niepożądane i powikłania lub osłabienie efektu terapeutycznego, ale niektóre z nich wykorzystujemy w celu optymalizacji leczenia – potencjalizacji działania leków. Zagadnienia dotyczące interakcji leków zostały omówione w I tomie podręcznika *Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia* (rozdz. 12), w niniejszym zaś artykule w załączniku 14.2 przytoczono kilka bliższych informacji o interakcjach farmakokinetycznych z lekami psychiatrycznymi w zakresie metabolizmu [Grzesiak, Beszlej 2002].

ŚMIERĆ, UMIERANIE

Chory na chorobę nowotworową to człowiek, który konfrontuje się z realnym ryzykiem utraty życia. Myślenie o śmierci pojawia się zawsze, choć na różnych etapach leczenia z różną intensywnością. Realne zagrożenie jest potęgowane przez postawę otoczenia. W świadomości społecznej nowotwór jest nadal postrzegany w kategoriach niemal wyroku. Jednocześnie – mimo ogromnego postępu medycyny – nie ulega wątpliwości, że nowotwory są współcześnie jedną z głównych przyczyn zgonów. Z tego powodu programy psychoterapeutyczne skierowane do chorych onkologicznych przyczyniają się wprost do poprawy jakości życia, ale też i jakości umierania [De Walden Gałuszko 2000].

Śmierć jest etapem życia, ale w okresie tak gwałtownego rozwoju medycyny stała się jakby jednostką chorobową, którą można wyleczyć, angażując w to również najnowsze technologie. To niewątpliwy postęp, ale w tym wysiłku podtrzymywania życia za wszelką cenę odbiera się jej osobowy, podmiotowy – bo związany z konkretnym człowiekiem – charakter. Istnieją jeszcze społeczności, w których śmierć celebrowana jest jako autentyczna forma pożegnania. Człowiek umiera w domu, otoczony rodziną, domykając sprawy związane z dotychczasowym życiem, godzi się, sam wybacz, żegna, rozstaje, pozostawiając wrażenie śmierci jako naturalnego zjawiska, konieczności. Tymczasem w naszej kulturze zgon często następuje w szpitalu, w atmosferze walki (nierazko z poczuciem przegranej), a rodzina dowiaduje się o śmierci od personelu szpitalnego (pada informacja: umarł dwie godziny temu, w nocy, nad ranem...).

Tanatopsychologia to obszar psychologii podejmujący temat śmierci i umierania. Jak zachowują się ludzie w obliczu śmierci? Co myślą? Co czują? – to pytania również z zakresu psychoonkologii. Jedną z teorii – opartą na Ericksonowskiej koncepcji kryzysów – mówi, że świadomość zbliżającej się śmierci przeżywa się w taki sam sposób jak inne dotychczasowe kryzysowe sytuacje w życiu. Oznacza to, że uruchamiamy te same mechanizmy czy sposoby radzenia sobie, które stosowaliśmy w przeszłości w skrajnie

trudnych sytuacjach [Dolińska-Zygmunt 1996]. Będzie więc pojawiać się bardzo wiele różnych przeżyć i odczuć, od zrozumiałej złości, lęku, przerażenia do poddania się czy rezygnacji, ale również poprzez znudzenie, bagatelizowanie, myślenie magiczne czy zaprzeczanie. Nierzadkie są również wypadki niezwykle twórczego myślenia, dojrzałego dbania o siebie, współpracy, tworzenia prawdziwie głębokich i bliskich więzi czy intensywnych i dojrzałych przeżyć religijnych. Tak więc właściwie każdy człowiek może w inny, charakterystyczny dla siebie sposób przeżywać śmierć. Jest to proces złożony i dynamiczny.

SAMOBÓJSTWO

Samobójstwo jest procesem. Można wyróżnić pewne następujące po sobie etapy, w efekcie prowadzące do podjęcia próby samouśmiercenia. W zaproponowanym przez Zenonę Płużek modelu sam akt samobójczy poprzedzony jest **sytuacją kryzysową**, pojawiającymi się **myślami samobójczymi**, które przechodzą w **tendencje suicydalne**, a następnie **decyzję** prowadzącą wprost do **próby odebrania sobie życia** [Płużek 1991]. Jest to o tyle istotne, że proces ten może być na każdym etapie zablokowany, zarówno przez czynniki wewnętrzne (nadzieję, refleksję, lęk), jak i okoliczności zewnętrzne. Na poziomie myśli samobójczych własna śmierć pojawia się jako rozwiązanie problemów, ucieczka od bólu i cierpienia, czemu towarzyszy odczucie ulgi. Początkowo nie ma jeszcze planowania czy nawet rozważania sposobu dokonania próby, ale brak wsparcia na tym etapie powoduje, że fantazje samobójcze nasilają się i przybierają formę planu. Rozważa się sposób, okoliczności, kogo się powiadomi i jak będzie wyglądał pogrzeb. Tym samym zagrożenie życia realnie wzrasta. Tendencje samobójcze obejmują już konkretne zachowania służące odebraniu sobie życia, choć nie ma jeszcze ostatecznej decyzji. Sam akt samobójczy poprzedzony jest właśnie decyzją odebrania sobie życia. Samobójstwo może być dokonane lub usiłowane. W tym drugim przypadku zamach nie kończy się śmiercią, a uratowany człowiek jest wdzięczny za uratowanie życia. Zdarza się jednak, że ma żal i pretensje do osób, które udzieliły mu pomocy, gdy instynkt śmierci jest silniejszy niż instynkt życia. Wszystkie osoby po próbie samobójczej jak najszybciej powinny otrzymać pomoc psychologiczną w ramach interwencji kryzysowej. Podobnie w sytuacji, kiedy u chorego widoczne są takie tendencje lub on sam ten temat sygnalizuje.

PODSUMOWANIE

Zagadnienia przedstawione w niniejszym rozdziale nie wyczerpują tematyki psychologiczno-psychiatrycznej w hematologii. Jednym z ważnych zagadnień wymagających szczegółowego omówienia, a znacznie wykraczających poza zakres tego tekstu, jest **psychoonkologia dzieci i młodzieży**. To temat bardzo trudny, ale też bardzo istotny, gdyż funkcjonowanie psychiki w poszczególnych fazach rozwojowych jest zasadniczo odmienne, u młodych osób wymagane są więc inne decyzje terapeutyczne niż u osób

dorosłych. Znajomość specyfiki myślenia, sposobu widzenia, rozumienia świata przez dzieci i młodzież w różnym wieku jest niezbędna do zrozumienia dziecka chorego, jego odmiennych reakcji, innego obrazu klinicznego. Tylko dzięki temu można zaproponować optymalne sposoby postępowania terapeutycznego.

Kolejnym zagadnieniem, które wymagałoby osobnego, bardziej obszernego omówienia, jest współwystępowanie choroby psychicznej i somatycznej oraz szczegółowe problemy, na przykład brak zgody na leczenie. Zasady postępowania wbrew woli chorych psychicznie i z zaburzeniami psychicznymi są określone w Ustawie o ochronie zdrowia psychicznego z 1994 roku. Organem właściwym do prowadzenia tego typu spraw jest sąd opiekuńczy, wydział rodzinny i nieletnich sądu rejonowego (właściwego dla szpitala), który w takich przypadkach powołuje biegłego psychiatrę. Wspomniana ustawa reguluje też zasady stosowania przymusu bezpośredniego (podawania leków bez zgody czy zabezpieczenia mechanicznego w razie pobudzenia, zachowań agresywnych stanowiących zagrożenie życia lub zdrowia).

Postęp w nauce sprawia, że najbliższe perspektywy łączy się z rozwojem kolejnych dziedzin mających służyć podwyższaniu jakości i skuteczności wszelkich działań medycznych. W psychiatrii – podobnie jak w innych dziedzinach medycyny – zwiększa się liczba doniesień na temat **badan farmakogenetycznych**, możliwości klinicznego zastosowania znajomości genomu, celowanego, indywidualnego doboru leków o największej skuteczności i równocześnie najlepszej tolerancji. **Psychoneuroimmunologia** to dziedzina zajmująca się wzajemnymi relacjami dotyczącymi tematyki psychologicznej, sfery neurologicznej i immunologii. W ostatnim czasie w piśmiennictwie znajdujemy też doniesienia na temat **psychoneuroimmunoendokrynologii**. Rozwój daje nowe narzędzia specjalistom, a chorym – nadzieję na skuteczniejsze leczenie, czy wręcz zapobieganie chorobie.

Piśmiennictwo

- Aleksandrowicz J.W. *Zaburzenia nerwicowe, zaburzenia osobowości i zachowania dorosłych (według ICD-10) – psychopatologia, diagnostyka, leczenie*. Kraków 1998.
- Angst J., Vollrath M. *The natural history of anxiety disorders*. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 446–452.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561–571.
- Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. *Psychiatria*. Wrocław 2002.
- de Walden-Gałuszko K. *U kresu*. Gdańsk 2000.
- de Walden-Gałuszko K. *Psychoonkologia*. Kraków 2000.
- Dolińska-Zygmunt C. *Elementy psychologii zdrowia*. Wrocław 1996.
- Erikson E.H. *Dopełniony cykl życia*. Poznań 2002.
- Gray J.A., McNaughton N. *The long-term effects of stress: the relation between anxiety depression*. W: Gray J.A., McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. New York 1982: 347–408.
- Grzesiak M., Beszlej J.A. *Interakcje farmakokinetyczne leków przeciwdepresyjnych, wybrane aspekty*. Dyskusje o depresji 2002; 20: 7–11.
- Grzesiuk L. (red.) *Psychoterapia – szkoły, zjawiska, techniki i specyficzne problemy*. Warszawa 1994.
- Heitzman J. *Psychoedukacja w praktyce lekarza psychiatry*. Poznań 2010.
- Kępiński A. *Melancholia*. Warszawa 1985.
- Kübler-Ross E. *Rozmowy o śmierci i umieraniu*. Warszawa 1979.
- Lipiec S. *Niepublikowane notatki z sesji terapeutycznych*. 2010.
- McWilliams N. *Diagnoza psychoanalityczna*. Gdańsk 2009.
- Montgomery S.A., Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry 1979; 134: 382–389.
- Pasnau R.O., Bystritsky A. *On the comorbidity of anxiety depression*. W: Den Boer J.A. (red.) *Handbook of depression*. New York 1994: 45–56.

- Plużek Z. *Psychologia pastoralna*. Kraków 1991.
- Pużyński S. *Zaburzenia w praktyce lekarza rodzinnego*. Warszawa 2000.
- Rymaszewska J., Dudek D. *Zaburzenia psychiczne w chorobach somatycznych*. Gdańsk 2009.
- Simonton O.C., Reid H., Hampton B. *Jak żyć z rakiem i go pokonać*. Łódź 2006.
- Trzebiatowska I. *Zaburzenia psychiczne w chorobie nowotworowej*. W: De Walden Gałuszko K. (red.) *Psychoonkologia*. Kraków 2000: 71–82.
- Wirga M. *Zwyciężyć chorobę*. Katowice 1998.

W piśmiennictwie oprócz pozycji, do których autorzy odnosili się bezpośrednio, uwzględniono też kilka, które stanowiły źródło wiedzy i inspirację i które warto polecić zainteresowanym tematyką.

Załącznik 14.1

Skala Depresji Becka (wypełnia pacjent)

Kwestionariusz składa się z 21 zestawów stwierdzeń. Po dokładnym przeczytaniu proszę w każdym zestawie zaznaczyć cyfrę (0, 1, 2, 3) znajdującą się obok zdania, które najlepiej opisuje to, jak Pan/Pani czuł/a się w ciągu ostatniego tygodnia, łącznie z dzisiejszym dniem.

A.

- ☐ 0. Nie jestem smutny ani przygnębiony.
- ☐ 1. Odczuwam często smutek, przygnębienie.
- ☐ 2. Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę uwolnić się od tych przeżyć.
- ☐ 3. Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania.

B.

- ☐ 0. Nie przejmuję się zbyt przyszłością.
- ☐ 1. Często martwię się o przyszłość.
- ☐ 2. Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka.
- ☐ 3. Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.

C.

- ☐ 0. Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań.
- ☐ 1. Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni.
- ☐ 2. Kiedy spoglądam na to, co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań.
- ☐ 3. Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle.

D.

- ☐ 0. To, co robię, sprawia mi przyjemność.
- ☐ 1. Nie cieszy mnie to, co robię.
- ☐ 2. Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia.
- ☐ 3. Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności i wszystko mnie nuży.

E.

- ☐ 0. Nie czuję się winny ani wobec siebie, ani wobec innych.
- ☐ 1. Dość często miewam wyrzuty sumienia.
- ☐ 2. Często czuję, że zawiniłem.
- ☐ 3. Stale czuję się winny.

F.

- ☐ 0. Sądzę, że nie zasługuję na karę.
- ☐ 1. Sądzę, że zasługuję na karę.
- ☐ 2. Spodziewam się ukarania.
- ☐ 3. Wiem, że jestem karany (lub ukarany).

G.

- ☐ 0. Jestem z siebie zadowolony.
- ☐ 1. Nie jestem z siebie zadowolony.
- ☐ 2. Czuję do siebie niechęć.
- ☐ 3. Nienawidzę siebie.

H.

- ☐ 0. Nie czuję się gorszy od innych ludzi.
- ☐ 1. Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy.
- ☐ 2. Stale potępiam siebie za popełnione błędy.
- ☐ 3. Winię siebie za całe zło, które istnieje.

I.

- ☐ 0. Nie myślę o odebraniu sobie życia.
- ☐ 1. Myślę o samobójstwie, ale nie mógłbym tego zrobić.
- ☐ 2. Pragnę odebrać sobie życie.
- ☐ 3. Popełnię samobójstwo, gdy będzie odpowiednia sposobność.

J.

- ☐ 0. Nie płaczę częściej niż zwykle.
- ☐ 1. Płaczę częściej niż dawniej.
- ☐ 2. Ciągłe chce mi się płakać.
- ☐ 3. Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie.

K.

- ☐ 0. Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej.
- ☐ 1. Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej.
- ☐ 2. Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony.
- ☐ 3. Wszystko, co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne.

L.

- ☐ 0. Ludzie interesują mnie jak dawniej.
- ☐ 1. Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej.
- ☐ 2. Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi.
- ☐ 3. Utraciłem wszelkie zainteresowania innymi ludźmi.

M.

- ☐ 0. Decyzje podejmuję łatwo, tak jak dawniej.
- ☐ 1. Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji.
- ☐ 2. Mam dużo trudności z podjęciem decyzji.
- ☐ 3. Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji.

N.

- ☐ 0. Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej.
- ☐ 1. Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie.
- ☐ 2. Czuję, że wyglądam coraz gorzej.
- ☐ 3. Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychajęco.

O.

- ☐ 0. Mogę pracować jak dawniej.
- ☐ 1. Z trudem rozpoczynam każdą czynność.
- ☐ 2. Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek.
- ☐ 3. Nie jestem w stanie nic robić.

P.

- ☐ 0. Sypiam dobrze, jak zwykle.
- ☐ 1. Sypiam gorzej niż dawniej.
- ☐ 2. Rano budzę się 1–2 godziny za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć.
- ☐ 3. Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć.

Q.

- ☐ 0. Nie męczę się bardziej niż dawniej.
- ☐ 1. Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio.
- ☐ 2. Męczę się wszystkim, co robię.
- ☐ 3. Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić.

R.

- ☐ 0. Mam apetyt nie gorszy niż dawniej.
- ☐ 1. Mam trochę gorszy apetyt.
- ☐ 2. Apetyt mam wyraźnie gorszy.
- ☐ 3. Nie mam w ogóle apetytu.

S.

- ☐ 0. Nie tracę na wadze (w okresie ostatniego miesiąca).
- ☐ 1. Straciłem na wadze więcej niż 2 kg.
- ☐ 2. Straciłem na wadze więcej niż 4 kg.
- ☐ 3. Straciłem na wadze więcej niż 6 kg.

Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze: 1. tak; 2. nie.

T.

- ☐ 0. Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze.
- ☐ 1. Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcia, bóle.
- ☐ 2. Stan mojego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę.
- ☐ 3. Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć.

U.

- ☐ 0. Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom.
- ☐ 1. Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu).
- ☐ 2. Kwestie płciowe wyraźnie mniej mnie interesują.
- ☐ 3. Utraciłem wszelkie zainteresowania sprawami seksu.

WYNIK ŁĄCZNY:

Skala Lęku i Depresji (wypełnia pacjent)

Emocje odgrywają ważną rolę w przebiegu większości chorób. Poznanie tych emocji może ułatwić proces leczenia. Celem tego kwestionariusza jest uświadomienie lekarzowi, jakiego rodzaju emocje Pan/Pani odczuwa. Proszę nie zwracać uwagi na cyfry i litery wydrukowane po lewej stronie kwestionariusza. Po przeczytaniu pytania i wszystkich możliwych odpowiedzi należy zaznaczyć tę, która najbardziej odpowiada temu, co odczuwał/a Pan/Pani w ciągu ostatniego tygodnia. Nie należy długo zastanawiać się nad odpowiedzią, bezpośrednia reakcja będzie w lepszym stopniu odzwierciedlała emocje odczuwane przez Pana/Panią.

A. Czuję się napięty/a lub zdenerwowany/a:

- ☐ 3. przez większość czasu
- ☐ 2. często
- ☐ 1. od czasu do czasu
- ☐ 0. nigdy

D. Różne sprawy interesują mnie w takim samym stopniu jak dotychczas:

- ☐ 0. tak, w takim samym
- ☐ 1. w nieco mniejszym
- ☐ 2. w znacznie mniejszym
- ☐ 3. prawie wcale

A. Mam takie poczucie, jakby miało mi się przydarzyć coś strasznego:

- ☐ 3. tak, jest ono bardzo wyraźne
- ☐ 2. tak, ale nie jest ono bardzo silne
- ☐ 1. trochę, ale nie niepokoi mnie to
- ☐ 0. nie mam takiego poczucia

D. Śmieję się łatwo i potrafię zobaczyć dobrą stronę różnych rzeczy:

- ☐ 0. tak jak przedtem
- ☐ 1. bardziej niż przedtem
- ☐ 2. wyraźnie mniej niż przedtem
- ☐ 3. w ogóle się nie śmieję

A. Martwię się:

- ☐ 3. bardzo często
- ☐ 2. dosyć często
- ☐ 1. czasami
- ☐ 0. bardzo rzadko

D. Jestem w dobrym humorze:

- ☐ 3. nigdy
- ☐ 2. rzadko
- ☐ 1. dość często
- ☐ 0. przez większą część czasu

A. Mogę siedzieć spokojnie, nic nie robiąc, i czuć się odprężony/a:

- ☐ 0. tak, zawsze
- ☐ 1. tak, na ogół
- ☐ 2. rzadko
- ☐ 3. nigdy

D. Mam wrażenie, że działam wolniej:

- ☐ 3. prawie zawsze
- ☐ 2. bardzo często
- ☐ 1. czasami
- ☐ 0. nigdy

A. Odczuwam strach i ucisk w żołądku:

- ☐ 0. nigdy
- ☐ 1. czasem
- ☐ 2. dość często
- ☐ 3. bardzo często

D. Mój wygląd już mnie nie obchodzi:

- ☐ 3. wcale
- ☐ 2. nie zwracam tyle uwagi na wygląd, ile powinienem/powinnam
- ☐ 1. zdarza się, że nie zwracam uwagi na wygląd
- ☐ 0. zwracam tyle samo uwagi na wygląd ile przedtem

A. Odczuwam potrzebę ciągłego poruszania się, nie mogę ustać w miejscu:

- ☐ 3. dokładnie tak się czuję
☐ 2. do pewnego stopnia tak się czuję
☐ 1. raczej nie mam takiego poczucia
☐ 0. nie odczuwam takiej potrzeby

D. Z góry cieszę się na myśl o możliwości zrobienia czegoś:

- ☐ 0. tak jak przedtem
☐ 1. trochę mniej niż przedtem
☐ 2. znacznie mniej niż przedtem
☐ 3. prawie wcale

A. Miewam napady paniki:

- ☐ 3. bardzo często
☐ 2. dość często
☐ 1. niezbyt często
☐ 0. nigdy

D. Sprawia mi przyjemność dobra książka, ciekawa audycja radiowa lub telewizyjna:

- ☐ 0. często
☐ 1. czasem
☐ 2. rzadko
☐ 3. bardzo rzadko

WYNIK ŁĄCZNY: A:... ; D:...

Skala Raskina (wypełnia lekarz/psycholog)

W każdej z trzech części prosimy zaznaczyć jedną cyfrę określającą nasilenie objawów depresyjnych występujących u pacjenta.

Wskazówki diagnostyczne	Nasilenie objawów				
Objawy zgłaszane werbalnie (subiektywne)	brak	nie-wiel-kie	umiarkowane	znaczne	skrajne
Pacjent mówi o poczuciu smutku	1	2	3	4	5
Podaje poczucie braku wartości lub poczucie beznadziejności własnej sytuacji	1	2	3	4	5
Skarży się na brak zainteresowań	1	2	3	4	5
Zgłasza myśli samobójcze	1	2	3	4	5
Mówi, że często wybuchają płaczem	1	2	3	4	5

Objawy obserwowane w zachowaniu	brak	nie-wiel-kie	umiarkowane	znaczne	skrajne
Wygląda na przygnębionego	1	2	3	4	5
Wybuch płaczem podczas wizyty	1	2	3	4	5
Mówi smutnym głosem	1	2	3	4	5
Jest spowolniały	1	2	3	4	5
Brakuje mu energii do działania	1	2	3	4	5
Wtórne (dodatkowe) objawy depresji	brak	nie-wiel-kie	umiarkowane	znaczne	skrajne
Bezsenna	1	2	3	4	5
Dolegliwości ze strony układu pokarmowego	1	2	3	4	5
Suchość w jamie ustnej	1	2	3	4	5
Próby samobójcze w niedawnym wywiadzie	1	2	3	4	5
Brak łaknienia	1	2	3	4	5
Zaburzenia koncentracji i pamięci	1	2	3	4	5

Skala Depresji Hamiltona (wypełnia lekarz/psycholog)

1. Nastroj depresyjny

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
☐ 2. Ujawnia depresję spontanicznie
☐ 3. Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)
☐ 4. Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

2. Poczucie winy

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
☐ 2. Rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
☐ 3. Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy
☐ 4. Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Poczucie, że nie warto żyć
 - ☐ 2. Pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą NATURALNĄ
 - ☐ 3. Myśli o samobójstwie, zamiary
 - ☐ 4. Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)
4. Zaburzenia zasypiania
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godz.)
 - ☐ 2. Częste, znaczne trudności z zasypianiem
5. Sen płytki, przerywany
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Płytki, niespokojny sen
 - ☐ 2. Budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)
6. Wczesne budzenie się
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie
 - ☐ 2. Budzenie się zbyt wczesne z niemożnością ponownego uśnięcia
7. Aktywność złożona, praca
 - ☐ 0. Nie stwierdza się zaburzeń aktywności
 - ☐ 1. Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej
 - ☐ 2. Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby
 - ☐ 3. Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną do 3 godzin dziennie
 - ☐ 4. Niezdolność do pracy, przerwa w pracy; na oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności
8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, osłabienie aktywności ruchowej w czasie badania)
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Nieznaczne
 - ☐ 2. Wyraźne spowolnienie
 - ☐ 3. Na skutek zahamowania – trudności w przeprowadzeniu badania
 - ☐ 4. Osłupienie
9. Niepokój, podniecenie ruchowe
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Zaznaczony niepokój manipulacyjny
 - ☐ 2. Wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami
 - ☐ 3. Niepokój ruchowy, niemożność przebywania w jednym miejscu
 - ☐ 4. Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wyrwanie włosów, przygryzanie warg
10. Lęk – objawy depresyjne
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
 - ☐ 2. Martwienie się drobiazgami
 - ☐ 3. Cechy lęku w wyrazie twarzy i wypowiedziach
 - ☐ 4. Lęk i objawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

11. Lęk – objawy somatyczne (oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Łagodnie (nieznacznie) nasilone
 - ☐ 2. Umiarkowanie nasilone
 - ☐ 3. Znaczne (ciężkie) nasilenie
 - ☐ 4. Nasilenie bardzo duże, dominuje
12. Przewód pokarmowy – brak apetytu, zaparcia
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu
 - ☐ 2. Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)
13. Objawy somatyczne ogólne
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii
 - ☐ 2. Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1
14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Nasilenie łagodne
 - ☐ 2. Nasilenie znaczne
 - ☐ x. Nie dotyczy
15. Hipocondria
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Zaabsorbowanie problemem własnego ciała
 - ☐ 2. Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą
 - ☐ 3. Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia
 - ☐ 4. Urojenia hipocondryczne
16. Ubytek masy ciała
 - A. Ocena danych z wywiadu (przeszłość)
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy w związku z obecną chorobą
 - ☐ 2. Potwierdzona utrata masy ciała
 - B. Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tyg.)
 - ☐ 0. do 0,5 kg
 - ☐ 1. 0,5–1 kg
 - ☐ 2. ponad 1 kg
17. Krytycyzm – wgląd
 - ☐ 0. Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)
 - ☐ 1. Krytycyzm częściowo zachowany – poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.
 - ☐ 2. Brak krytycyzmu
18. Wahania dobowe samopoczucia
 - A. Obecność wahań dobowych
 - ☐ 0. Nie stwierdza się
 - ☐ 1. Gorzej rano
 - ☐ 2. Gorzej wieczorem

B. Nasilenie wahań dobowych

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Łagodne
☐ 2. Wyraźne

19. Depersonalizacja, derealizacja

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Łagodnie wyrażone
☐ 2. Umiarkowane nasilenie
☐ 3. Nasilone znacznie
☐ 4. Skrajnie ciężkie

20. Urojenia

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1 i 2. Podejrzliwość, ksbność
☐ 3. Urojenia ksbne, prześladowcze
☐ 4. Omamy słuchowe o treści prześladowczej

21. Natręctwa, fobie

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Umiarkowanie wyrażone
☐ 2. Znacznie nasilone

22. Bezradność

- ☐ 0. Nie stwierdza się
☐ 1. Poczucie bezradności ujawnione w czasie badania w sposób pośredni
☐ 2. Relacje pacjenta o poczuciu bezradności
☐ 3. Pacjent niesamodzielny, wymaga pomocy
☐ 4. Niezdolny do wykonywania podstawowych czynności (toaleta, spożywanie po-
 siłków) bez pomocy

23. Poczucie beznadziejności

- ☐ 0. Nie stwierdzono
☐ 1. Ujawnia sporadycznie, ale sądzi, że w przyszłości będzie dobrze
☐ 2. Ujawnia uczucie beznadziejności, ale pod wpływem perswazji daje się przekonać
 na pewien czas, że wszystko zmieni się na lepsze
☐ 3. W rozmowie ujawnia brak wiary w przyszłość, poczucie beznadziejności, pesy-
 mizm, nie reaguje na perswazję
☐ 4. Spontanicznie i bez związku z sytuacją perseweruje o beznadziejności i sytuacji
 bez wyjścia

24. Poczucie niskiej wartości

- ☐ 0. Nie stwierdzono
☐ 1. Ujawnia, ale jedynie pytany
☐ 2. Ujawnia spontanicznie w czasie rozmowy
☐ 3. Wyraża sądy, że jest gorszy od innych
☐ 4. Urojenia niskiej wartości, samoponiżenia

Załącznik 14.2

**Enzymy cytochromu P-450 katalizujące procesy metaboliczne
leków przeciwdepresyjnych**

Enzym	Leki
CYP1A2	fluwoksamina, mirtazapina, TLPD (amitryptylina, dezypramina, imipramina, klomipramina)
CYP2C19	citalopram, moklobemid, TLPD (amitryptylina, imipramina, klomipramina)
CYP2D6	SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna), TLPD (amitryp- tylina, imipramina, klomipramina, dezypramina, nortryptylina, trimipramina), maprotylina, mianseryna, mirtazapina, wenlafaksyna
CYP3A4	SSRI (fluoksetyna, sertralina), TLPD (amitryptylina, imipramina, klomipramina), reboksetyna, wenlafaksyna, mianseryna, mirtazapina

Leki hamujące aktywność enzymów cytochromu P-450

Enzym	Leki
CYP1A2	cymetydyna, erytromycyna, norfloksacyna, ciprofloksacyna, klarytromycyna, izoniazyd, ketokonazol, fluwoksamina, moklobemid
CYP2C19	amiodaron, tiklopidyna, cymetydyna, chloramfenikol, flukona- zol, ketokonazol, omeprazol, fenylobutazon, karbamazepina, fluoksetyna, fluwoksamina, moklobemid, sertralina
CYP2D6	amiodaron, propafenon, flekainid, meksyletyna, chinidyna, me- toprolol, propranolol, pindolol, timolol, nikardypina, diltazem, difenhydramina, chinina, metadon, cymetydyna, metoklopra- mid, chlorpromazyna, haloperydol, tiorydazyna, flufenazyna, perfenazyna, moklobemid, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, TLPD (amitryptylina, dezypramina, imipramina, klomipramina)
CYP3A4	amiodaron, acetazolamid, claritromycyna, ketokonazol, itrako- nazol, flukonazol, klotrimazol, mikonazol, danazol, indinawir, rytonawir, makrolidy, troleandomycyna, metronidazol, cyme- tydyna, kannabinole, fluwoksamina, norfluoksetyna, TLPD (amitryptylina, dezypramina, imipramina, klomipramina)

Leki indukujące aktywność enzymów cytochromu P-450

Enzym	Leki
CYP1A2	omeprazol, ryfampicyna, rytonawir, kofeina
CYP2C19	ryfampicyna
CYP2D6	słabo indukują: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ryfampicyna, rytonawir
CYP3A4	kortyzol, deksametazon, prednizon, ryfampicyna, barbiturany, primidon, karbamazepina, etosuksymid, fenytoina

15

Jacek Prusak SJ

Nadzieja jako czynnik leczący bądź
destabilizujący w pomocy psychologicznej

*Hope as a healing or destructive factor
in clinical practice*

Streszczenie

Nadzieję uważa się za istotny czynnik terapeutyczny w medycynie, pielęgniarstwie, psychoterapii i pomocy psychologicznej. Pomimo ożywionego zainteresowania nadzieją w ramach psychologii pozytywnej pojęcie to pozostaje niejasne z teoretycznego punktu widzenia i jest obciążone dwuznacznościami związanymi z kontekstem klinicznym. Celem tego rozdziału jest omówienie wyników badań nad nadzieją jako czynnikiem stabilizującym i destabilizującym proces psychoterapeutyczny od strony pacjenta i psychoterapeuty.

Słowa kluczowe: nadzieja; psychoterapia; wpływ nadziei na zdrowienie, więź terapeutyczną, przebieg terapii; terapeutyczne strategie promowania nadziei; patologiczna nadzieja

Abstract

Hope has long been considered an important therapeutic factor in medicine, nursing, psychotherapy and counseling. In spite of contribution of positive psychology into the research on hope, conceptual clarity, applicability and the predictive value of hope remain unclear. This article aims to define hope for the clinical practice and indicates its potential as well dangers for successful treatment.

Key words: hope; psychotherapy; impact of hope on recovery, therapeutic alliance and process of healing; clinical strategies promoting hope; pathological hope

Ludzie zawsze starali się przypisać cierpieniu wymiar osobisty, szukając odpowiedzi na pytanie, dlaczego dotyka nas cierpienie i jaki ma ono związek z tożsamością i przeznaczeniem [Harrington 2008]. Współczesne psychoterapie i psychiatryczne metody leczenia wywodzą się z trzech tradycji uzdrawiania: religijno-magicznej, retorycznej i empirycznej (naturalistycznej) [Frank, Frank 2005]. Chociaż w medycznym modelu zaburzenia psychicznego dominuje ujęcie naturalistyczne, osoby, które odpowiadają za pomoc ludziom dotkniętym cierpieniem, często (aczkolwiek nie zawsze) odwołują się również do innych modeli teoretycznych. Dzieje psychoterapii pokazują, że objawy zaburzeń i chorób psychicznych w pewien sposób odzwierciedlają stan społeczeństwa: problemem epoki Freuda, epoki wiktoriańskiego pruderyjnego tłumienia emocji, była „neuroza”, a typową bolączką naszych czasów, zalanych nieograniczoną ofertą możliwości, są depresje i uzależnienia. W tym kontekście:

[...] pytanie nie brzmi, jak leczyć lub być leczonym, ale jak żyć... Ludzie, których leczylimy – mówi w rozmowie ze swoim kolegą psychiatrą jego superwizor – oczekiwali nie tyle remedium na dręczące ich niepokoje i depresje, ile szukali powodu, żeby żyć. Rodzaj ludzki po większej części uważa za oczywiste, iż nawet jeśli życie nie jest błogosławieństwem, to przynajmniej jest wystarczająco pożądane, by się go trzymać. Ale dla tych, dla których sprawa pozostania przy życiu jest bardziej dokuczliwą kwestią, choroba jest pytaniem, albo mówiąc inaczej, choroba jest sposobem postawienia tego pytania [Vickers 2009, s. 29–30].

Można więc powiedzieć, że cierpienie jest sposobem pytania o nadzieję, bowiem „cierpienie jest... matką nadziei”. Różne badania pokazują, że w obliczu bólu i strat kwestia nadziei pojawia się regularnie, ale można ją również odnieść do wszystkich osób poszukujących psychoterapii. W klasycznej już publikacji *Perswazja i uzdrawianie: Analiza porównawcza psychoterapii* stan ducha osób poszukujących pomocy klinicystów bez względu na etykietę diagnostyczną został nazwany demoralizacją. Jak piszą autorzy:

Typowy kandydat do psychoterapii jest świadomy tego, że nie sprostął własnym oczekiwaniom lub nie umie sobie poradzić z dręczącym go problemem. Czuje się bezsilny – nie widzi możliwości zmiany ani sytuacji, ani siebie i nie potrafi się wydostać z kłopotliwego położenia. Jeżeli sytuacja ta ma ostry przebieg, nazywana jest „kryzysem”, jeśli zaś ma charakter przewlekły – „zespołem załamania społecznego. [...] Stan demoralizacji to stan beznadziejności, bezradności i izolacji, w której człowiek za wszelką cenę stara się jedynie przetrwać” [Frank, Frank 2005, s. 33].

Można jednak zadać pytanie, czy owa demoralizacja nie wynika czasami z błędnego rozumienia nadziei, w której niektórzy pacjenci są więźniami? Pytanie jest prowokacyjne, w literaturze psychologicznej i medycznej dominuje bowiem pozytywne spojrzenie na nadzieję, a niektórzy autorzy zajmujący się psychoterapią uważają ją za centralny aspekt każdej terapii i twierdzą, że badania nad efektem placebo wskazują, że to właśnie ona tłumaczy jego siłę. Badania nad nadzieją prowadzone w naukach społecznych i medycynie pokazują, że wyższe wskaźniki nadziei prawie zawsze korelują dodatnio z lepszymi

wskaźnikami życia, a wśród zmiennych badanych w psychologii pozytywnej na dużych populacjach nadzieja była najczęściej i najszerzej powiązana z satysfakcją życiową. Nie dziwi więc, że nadzieja stanowi ważny czynnik dla psychoterapii, ponieważ wydaje się jednym z czterech najważniejszych czynników odpowiedzialnych za jej efektywność bez względu na orientację teoretyczną klinicystów [Weingarten 2010].

NADZIEJA W PSYCHOTERAPII

Nadzieja jako konstrukt teoretyczny zaczęła być uwzględniana w piśmiennictwie klinicznym od lat 50. XX wieku, zwłaszcza w dziedzinie pielęgniarstwa, psychiatrii oraz psychologii pozytywnej. W pielęgniarstwie podkreślano, że nadzieja odgrywa ważną rolę w leczeniu osób poważnie i terminalnie chorych oraz ich bliskich. Nadzieję wiązano z pozytywnym wpływem na efektywne formy *copingu*, podejmowania decyzji, adaptacji psychospołecznej, jakości życia, a nawet przypadków uzdrowienia wśród tych pacjentów. W psychiatrii skupiono się na pozytywnym oddziaływaniu nadziei na skuteczny proces leczenia i wskazywano, że utrata nadziei jest czynnikiem wpływającym na próby samobójcze. Stwierdzono również, że nadzieja jest powiązana z indywidualną odpornością bądź różnicami w zakresie objawów po traumatycznych doświadczeniach oraz łączy się z efektami placebo i halo. W ostatnich latach psychiatrzy zwrócili szczególną uwagę na związek nadziei z powrotem do zdrowia, podkreślając, że nadzieja jest zarówno wyzwalaczem wyzdrowienia, jak i czynnikiem je podtrzymującym. Postuluje się nawet, aby personel medyczny stał się „gwarantem nadziei” (*holders of hope*), a między personelem a pacjentami czy klientami panowały relacje wzbudzające nadzieję [Schränk i wsp. 2008].

Badania nad związkiem między oczekiwaniami klientów (pacjentów) dotyczącymi zmiany a faktycznymi wynikami terapii pokazują, że interwencje terapeuty, które mogą zachęcić pacjenta i zmobilizować jego nadzieję, mają pozytywny efekt. Stwierdzono silną korelację dodatnią pomiędzy satysfakcją klientów ze swoich terapeutów a odbieraniem przez nich terapeutów jako „zachęcających”. W innych badaniach zauważono, że około $\frac{3}{4}$ zadowolonych klientów „ocenia pewność terapeuty dotyczącą możliwości osiągnięcia przez nich poprawy jako bardzo lub niezwykle ważną”. W literaturze przedmiotu podkreśla się, że zwiększenie u klienta poczucia nadziei może być szczególnie istotne podczas początkowych sesji lub w trakcie krótkoterminowej terapii, mobilizując jego motywację i zdolność zaangażowania się w proces terapeutyczny [Cooper 2010]. Wyniki niektórych badań sugerują, że dla pewnej grupy klientów/pacjentów sama wiedza o tym, że rozpoczną proces terapeutyczny, stanowi istotną psychologiczną korzyść, a prawdopodobnym wytłumaczeniem jest to, iż wzbudza w nich nadzieję lub coś, co nazwano również remoralizacją. Jest to zgodne z koncepcją, że dla niektórych klientów istotną część problemu stanowi odczuwany brak nadziei, iż kiedykolwiek zdołają uwolnić się od swojego psychologicznego dystresu. Doświadczenie nadziei może być zatem ogromnie ważnym pierwszym krokiem na drodze do psychicznego zdrowienia. Ze wspomnianych badań wynika, że nadzieja ma znaczenie dla dokonania zmiany w życiu pacjentów, dla więzi terapeutycznej oraz procesu psychoterapii [Cooper 2010].

Przegląd literatury klinicznej poświęconej nadziei pokazuje jednak, że – mimo istnienia znaczącej liczby różnych narzędzi psychometrycznych dotyczących nadziei – zarówno

sam koncept, jak i sposób, w jaki powinien być mierzony, pozostaje kwestią sporną. Poza tym jest tylko kilka badań empirycznych poświęconych temu, jak nadzieja jest aplikowana w procesie psychoterapii czy w opiece pielęgniarstwie. W literaturze klinicznej nadzieja rozumiana jest najczęściej jako proces antycypacji (czasami, ale nie zawsze, motywowany doświadczeniami negatywnymi, takimi jak choroba), który zakłada interakcję myślenia, działania, odczuwania i więzi. Proces ten ukierunkowany jest na przyszłe spełnienie, które ma dla jednostki osobiste znaczenie. Jego osiągnięcie oznacza odnalezienie sensu, realizację celów subiektywnie postrzeganych jako realistyczne bądź możliwe w odpowiedzi na osobiste zaangażowanie czy właściwości (np. odporność i odwagę) bądź wpływ czynników zewnętrznych (np. dostęp do zasobów). W aspekcie emocjonalnym nadzieja dotyczy zaufania, poczucia bezpieczeństwa, humoru i pozytywnych emocji; w aspekcie poznawczym – refleksji nad przeszłymi doświadczeniami, wyznaczaniem celów, planowaniem i szacowaniem prawdopodobieństwa sukcesu; w aspekcie behawioralnym – motywacji i osobistego zaangażowania; w aspekcie środowiskowym – dostępności zasobów, opieki medycznej i więzi [Schränk i wsp. 2008].

CO ROBIĄ TERAPEUCI

Psychoterapeuci i inni klinicyści odwołują się do nadziei w sposób pośredni bądź bezpośredni [Larsen, Stege 2010] ze względu na różne cele.

Do pośredniego odwoływania się do nadziei zalicza się:

- te przejawy relacji terapeutycznej, w których terapeuta albo empatycznie potwierdza cierpienie pacjenta, albo wskazuje jego zasoby oraz dokonywane zmiany;
- interwencje mające na celu zmianę perspektywy w spojrzeniu na problem lub siebie (przeformułowanie, użycie metafory, dzielenie się inspirującymi opowiadaniem, eksternalizację problemu oraz wykorzystanie humoru).

Wśród interwencji pośrednich wzmacniających nadzieję zdaniem klinicystów największą rolę odgrywa więź terapeutyczna.

Bezpośrednie odwołanie się do nadziei oznacza:

- uwzględnienie kulturowych i językowych różnic w rozumieniu i posługiwaniu się tym pojęciem przez pacjenta;
- odróżnienie nadziei od optymizmu przy formułowaniu celów terapii czy to w ramach tworzenia nowej narracji o własnej tożsamości (nadziei na to, kim się jest, bądź na to, kim się stanie), czy to przez wskazywanie na przyszłe możliwości;
- sposób przeżywania nadziei;
- edukację na temat optymizmu;
- przeformułowanie trudności pacjentów/klientów jako zagrożeń dla nadziei.

Wymienione strategie wykorzystywane są najczęściej albo na początku terapii, albo w stosunku do określonej populacji pacjentów (dotkniętych najczęściej przewlekłą bądź terminalną chorobą). Nadzieja artykułowana w sposób pośredni rozumiana jest jako „wiara w pacjenta” i „wiara w swoje umiejętności”. Wykorzystane strategie promocji nadziei wskazują, że badani terapeuci stosowali podejście integrujące (tzw. techniczny eklektyzm). W odróżnieniu od psychoterapeutów inni przedstawiciele opieki medycznej

(zwłaszcza pielęgniarki) znacznie mocniej podkreślają związek relacji pomocowej z promocją nadziei.

ZWODNICZA NADZIEJA

W popularnym powiedzeniu „nadzieja umiera ostatnia” ukryta jest nie tylko pozytywna strona nadziei, ale również możliwa jej degeneracja. Doświadczenie kliniczne pokazuje, że nadzieja może być patologiczna: prowadzić do zadawania sobie cierpienia, zaprzeczenia, rozgoryczenia wynikającego z bycia rozczarowanym czy zranionym, do bierności, a nawet usprawiedliwiania zaniechania koniecznego działania [Omer, Rosenbaum 1997].

Istnieje więc cierpienie związane z patologią nadziei, które nie wynika głównie ani przede wszystkim z naiwnej wiary w przyszłość czy błędnego określenia celów, ale z:

- odrzucania teraźniejszości,
- dewaluowania określonych kosztów („poświęceń”),
- usztywniania przekonań.

Mysząc o nadziei, musimy pamiętać o trzech kwestiach. Po pierwsze, że jest ona ściśle powiązana z lękiem, a lęk z nią (zob. Spinoza, *Etyka*, część III, wyjaśnienie definicji 13), oraz z rozczarowaniem. Rozczarowanie pojawia się nie tylko jako konsekwencja niespełnionych oczekiwań, ale jest obecne w samym sercu spełnionych pragnień. Mówi się, a powiedzenie to jest przypisywane Bernardowi Shaw, że „są dwie katastrofy w życiu. Pierwsza, kiedy nasze pragnienia nie są zaspokojone. Druga, kiedy są spełnione”. Mówiąc wprost, albo jesteśmy sfrustrowani porażką, albo rozczarowani sukcesem.

Po drugie, nadzieja może wytworzyć niezdrową zależność i przywiązanie do fantazmatów pragnienia. Może nas przekonać, że rozczarowanie jest jedynie przejściowe, a prawdziwa satysfakcja jest ciągle przed nami (musimy tylko jeszcze poczekać albo zwiększyć wysiłki). Po trzecie, nadzieja może sprawić, że będziemy chodzić z głową w chmurach, oczekując doskonałej przyszłości, ponieważ mamy w umyśle wyidealizowany jej obraz [Omer, Rosenbaum 1997].

W odróżnieniu jednak od współczesnego francuskiego filozofa André Comte’a-Sponville’a, który w oparciu o te trzy przesłanki uważa nadzieję za szkodliwą i proponuje jej zastąpienie „sztuką rozpacz”, będącą koniecznym warunkiem szczęścia motywowanego pragnieniem, a nie nadzieją, uważam, że nadziei nie można usunąć zarówno z życia, jak i z psychoterapii. Nadzieja jest często nie tylko głównym motorem przemiany, ale również buforem przetrwania – spełnia więc cele adaptacyjne, które z perspektywy psychologicznej i klinicznej można uznać za przejaw *copingu*. Ponieważ *coping* może ulec degeneracji i stać się formą działania obronnego, również nadzieja może stać się mechanizmem obronnym. W kontekście pracy klinicznej warto pamiętać o tym, że nadzieja jest nie tylko pojęciem ze słownika tzw. psychologii obiegowej, ściśle powiązanym z kulturą oraz osobistymi wartościami i celami, ale i o tym, że patologiczne przejawy nadziei rzadko są formułowane przez pacjentów jako problematyczne. Zazwyczaj szukają oni pomocy w celu realizacji nadziei, a nie pozbycia się jej, bez względu na to jak jest irracjonalna czy sztywna. Jeśli więc terapeuta postrzega oczekiwania pacjenta (realizację jego nadziei związanej z leczeniem) jako problematyczne, musi dokonać zmiany kontraktu. Najczęściej jednak problematyczne nadzieje nie są obecne

w „prezentowanym problemie” i ich obecność ujawnia się dopiero w trakcie terapii [Omer, Rosenbaum 1997].

PARADOKSY NADZIEI

Rozpacz, a więc nieobecność nadziei, jest „chorobą śmiertelną” (Søren Kierkegaard). Nie oznacza to jednak, że nadzieja sama w sobie wystarczy. Jak zauważył czeski lekarz i filozof Herbert Plugge w eseju na temat nadziei przygotowanym na podstawie doświadczeń klinicznych z umierającymi pacjentkami: „Każda nadzieja jest oczekiwaniem, ale nie każde oczekiwanie jest nadzieją. Nadzieja jest zawsze oczekiwaniem wyzwolenia” [Halik 2010]. Przed psychoterapią stoi zadanie „szukania nadziei dziś”, zwłaszcza że wiele wskazuje na to, iż żyjemy w „epoce postoptimistycznej”. Nadzieja jest nierozzerwalnie związana również z sensem. W odróżnieniu od zbyt jednostronnej krytyki nadziei jako ucieczki od teraźniejszości w kierunku idealizowanej przyszłości warto pamiętać, że zyskanie sensu nie ma charakteru linearnego. Znaczenie jakiegoś wydarzenia w naszym życiu nabiera sensu, kiedy dochodzi do syntezy przeszłości, teraźniejszości i przyszłości. Nie tylko przeszłe wydarzenia wpływają na przyszłość, ale również oczekiwania kształtują sens przeszłych doświadczeń. Proces uzdrowienia obserwowany w leczeniu zaburzeń psychicznych jest często oparty na przywróceniu sensu bądź nadania nowego sensu przeszłym wydarzeniom, i w tym znaczeniu nadzieja jest prerekwizytem uleczenia. Wzbudzenie bądź przywrócenie nadziei nie może być indoktrynacją. W kontekście klinicznym oznacza to wyjście poza próbę narzucenia pacjentowi pojedynczego modelu wyjaśniającego (np. jedynie medycznego znaczenia jego choroby czy objawów) i przyjęcie innych prób wyjaśnienia (czy nadania sensu) doświadczeniom pacjenta (np. jeśli określa on swój kryzys jako duchowy czy egzystencjalny) [Schränk i wsp. 2008].

Nadzieję, która nie jest zaprzeczeniem rzeczywistości, ale otwarciem się na jej możliwości, charakteryzuje to, że:

- jest relacyjna,
- jest praktyką (dotyczy stawiania się, a nie posiadania, działania, a nie myślenia życzeniowego),
- przyjmuje, że przyszłość jest otwarta, niepewna i podatna na zmiany,
- stawia wyzwania i szuka ścieżek do realizacji celów,
- pozwala na tolerowanie wątpliwości, przeciwności, niepewności [Weingarten 2010].

Na płaszczyźnie duchowej oznacza to świadomość, że nadziei nie można odseparować od wiary, umiejętności życia z tajemnicą i paradoksem. Ludzie, którzy pomagają innym (a więc nie tylko psychoterapeuci), muszą więc pamiętać, że nadzieja – tak jak i rozpacz – jest zaraźliwa. Nadzieja może być przekazana w rzeczywistości, fantazji bądź pamięci. Jest silniejsza, jeśli jest realistyczna, a więc nieoparta na iluzorycznym poczuciu kontroli nad życiem. Wymaga realizmu (pokory) w ocenie własnych możliwości dojścia do wyznaczonego celu [Buechler 1994]. Jeśli z nadziei nie zrobimy fetysza, sprawdzą się słowa doświadczonego życiem Hioba odkrywającego przed nami sens wiary w sens, który poprzedza nasze własne poszukiwanie sensu: „Drzewo ma jeszcze nadzieję, bo ścięte na nowo wyrasta, świeży pęd nie obumrze. Choć bowiem korzeń zestarzeje się w ziemi, a pień jego w piasku zbutwieje, gdy wodę poczuje, odrasta, rozwija się jak młoda roślina”

(Hi 14,7–9). Odkrycie takiego sensu w sytuacji choroby terminalnej czy przewlekłej jest związane z odkryciem nadziei w ramach przeżywanych ograniczeń. Choroba i cierpienia nie muszą być „ostatnim słowem”.

Piśmiennictwo

- Buechler S. *Clinical values: emotions that guide psychoanalytic treatment*. New York 1994.
- Cooper M. *Efektywność psychoterapii i poradnictwa psychologicznego: wyniki badań i praktyka kliniczna*. Warszawa 2010.
- Frank J.D., Frank J.B. *Perswazja i uzdrawianie. Analiza porównawcza psychoterapii*. Warszawa 2005.
- Halik T. *Drzewo ma jeszcze nadzieję*. Kraków 2010.
- Harrington A. *Wewnętrzna siła. Umysł, ciało i medycyna*. Warszawa 2008.
- Larsen D.J., Stege R. *Hope-focused practices during early psychotherapy sessions: part I: implicit approaches*. J Psychother Integr 2010; 20: 271–311.
- Omer H., Rosenbaum R. *Diseases of hope and the work of despair*. Psychotherapy 1997; 34: 225–232.
- Schrank B., Stanghellini G., Slade M. *Hope in psychiatry: a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand 2008; 118: 421–433.
- Vickers S. *Twoje drugie „ja”*. Poznań 2009.
- Weingarten K. *Reasonable hope: construct, clinical applications, and supports*. Family Process 2010; 49: 5–25.

16

Wiesław S. Nowak

Akupunktura, akupresura oraz inne metody tradycyjnej medycyny chińskiej w holistycznym podejściu do chorego na nowotwór

Acupuncture, acupressure and other methods of traditional Chinese medicine as a part of holistic approach to patient with neoplasm

Streszczenie

Mimo burzliwego rozwoju medycyny zachodniej w ciągu ostatniego stulecia szpiczak mnogi pozostaje chorobą nieuleczalną. Tradycyjna medycyna chińska – jako jedna z medycyn z bogatą tradycją, sięgającą trzech tysięcy lat – może pomóc w zwalczaniu szpiczaka mnogiego, jego dolegliwości oraz działań niepożądanych chemio- i radioterapii. Oprócz używanych w leczeniu nowotworów ziół, które aktualnie są bardzo intensywnie badane w laboratoriach, stosuje się również akupunkturę, elektroakupunkturę i laseroterapię jako leczenie wspomagające w terapii szpiczaka mnogiego. Wydaje się, że przyszłość medycyny leży w integracji doświadczeń różnych kultur.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, tradycyjna medycyna chińska, medycyna chińska, ziołolecznictwo, zioła chińskie, akupunktura, elektroakupunktura, laseroterapia, zioła przeciwnowotworowe

Abstract

Despite prodigious development of western medicine within the last century, multiple myeloma remains not curable disease. Traditional Chinese medicine, one of the medicines reach in tradition for the last 3 thousand years, might help in treatment of multiple myeloma, its symptoms and side effects of chemo- and radiotherapy. Besides the herbs, which are very intensive investigate in laboratories, which are used in the treatment of cancers, acupuncture, electroacupuncture and laser therapy could be used as a supportive therapy. It seems, that future of medicine is in integration of experience of different cultures.

Key words: multiple myeloma, traditional Chinese medicine, Chinese medicine, herbal treatment, Chinese herbs, acupuncture, electroacupuncture, laser therapy, anticancer herbs

CZY TRADYCYJNA MEDYCYNĄ CHIŃSKA JEST HISTORYCZNĄ SZTUKĄ LECZENIA?

Medycyna zachodnia rozwijała się burzliwie w ciągu ostatnich stu lat, opierając się na Newtonowskim modelu poznania świata, zgodnie z którym jeśli rozłożymy maszynę na najdrobniejsze części, będziemy wiedzieli, jak działa całość. Od publikacji z 1905 roku, w której Einstein powiązał energię z materią, minął już ponad wiek, a medycyna zachodnia nadal ignoruje ten fakt. Człowiek jest istotą duchową, energetyczną oraz materialną i w takiej całości powinien być rozpatrywany, a tym bardziej leczony. Współczesna medycyna zachodnia uważa, że u podłoża nowotworu leżą zaburzenia genetyczne, które powodują niekontrolowaną proliferację komórek, a cały nasz organizm jest uwarunkowywany genetycznie w momencie poczęcia. Obowiązuje dogmat, że mutacje zachodzą tylko w czasie podziałów komórek spontanicznie i losowo (jednym słowem teoria Darwina). Z wielkim trudem do naukowców przebija się fakt, że geny mogą być modyfikowane (przepisywane) w okresie spoczynkowym komórek i pod wpływem środowiska zewnętrznego. Przełomowe doniesienie Johna Cairnsa opublikowane w „Nature” w 1988 roku [Cairns i wsp. 1988] po 23 latach nadal jest traktowane przez większość naukowców jako herezja. Nie pierwszy raz w historii medycyny teorie niezgodne z panującym dogmatem są wyśmiewane, a ich autorzy spychani na margines.

Tradycyjna chińska medycyna (TCM), medycyna ajurwedyjska czy tybetańska traktują człowieka jako całość, nie oddzielają materii od energii i biorą pod uwagę aspekt duchowy, który w wielu chorobach może mieć pierwszoplanowe znaczenie. Historia TCM sięga trzech tysięcy lat i opiera się głównie na obserwacji. Nie pomija – jak to czyni medycyna zachodnia – wpływu środowiska zewnętrznego na organizm ludzki. Jeśli nie możemy zmierzyć oddziaływania frontu atmosferycznego czy pory roku na procesy fizjologiczne, to wcale nie oznacza, że ono nie istnieje. Większość osób, zwłaszcza w starszym wieku, może doskonale wyczuć nadchodzącą zmianę pogody czy określić, przy jakiej pogodzie czuje się znakomicie, a przy jakiej pojawiają się dolegliwości. Tradycyjna medycyna chińska jest ciągle rozwijającą się nauką, wykorzystującą metody badań i oceny skuteczności leczenia zgodne z zasadami stosowanymi w medycynie zachodniej. Nie zawsze jednak da się porównać w prosty sposób leczenie zachodnie ze wschodnim, gdyż np. w zakresie bólów głowy na Zachodzie wyróżnia się 2–3 przyczyny (a często jest to tzw. ból idyopatyczny), w TCM zaś aż 17 wzorców chorobowych. Obserwuje się również odwrotne sytuacje: gdy np. pacjent skarży się na ból w okolicy krzyżowej, słabość w kolanach i osłabienie libido, może trafić do co najmniej trzech specjalistów medycyny zachodniej, podczas gdy w medycynie chińskiej jest to jedna choroba. Osoby chcące pogłębić wiedzę z zakresu medycyny chińskiej odsyłam do polskich publikacji na ten temat [Beinfeld, Korngold 2001, Błaszczuk 2002] lub poszerzonych angielskich [Maciocia 1989].

W Chinach TCM jest często zintegrowana z medycyną zachodnią, a w szpitalach są oddziały, gdzie stosuje się zioła i akupunkturę. TCM jest bardzo poważana w Japonii i Korei oraz często w zachodnich krajach wysoko rozwiniętych (np. Niemcy, USA).

Bogate tradycje leczenia w oparciu o TCM ma Rosja, gdzie można spotkać wiele ziół rosnących także w Chinach, a akupunktura jest uznaną metodą leczniczą. W Niemczech TCM ma też dobre tradycje, a koszty leczenia akupunkturą są refundowane przez kasy ubezpieczeniowe. W czerwcu 1979 roku pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia zostało zorganizowane sympozjum w Pekinie (Beijing), na którym ustalono listę 43 chorób, jakie mogą być leczone z dobrym efektem przy użyciu akupunktury. W ostatnich dwóch dekadach położono duży nacisk na prowadzenie badań klinicznych z randomizacją w leczeniu akupunkturą, aby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, w przebiegu jakich chorób jest to skuteczna metoda leczenia. WHO opublikowała na swojej stronie internetowej raport i ocenę wyników klinicznych badań z randomizacją [<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4926e/5.html>] jako źródło informacji dla badaczy, dla instytucji zajmujących się organizacją zdrowia w państwach oraz celem poszerzania świadomości wszystkich ludzi. W tabeli 16.1 przedstawiono choroby i dolegliwości, których leczenie za pomocą akupunktury jest skuteczne i potwierdzone w badaniach klinicznych.

Od wielu lat trwają intensywne prace w instytutach badawczych w Chinach nad lekami ziołowymi, które owocują licznymi publikacjami i odkryciami nowych substancji leczniczych w roślinach, które od tysiącleci są używane w praktyce TCM. Można do nich zaliczyć np. syntezę schisandryny C i jej zastosowanie w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby czy też izolację bioaktywnych substancji z gatunków *Cephalotaxus* (homoharringtonina, harringtonina, izoharringtonina, deoksyharringtonina), mających silniejsze działanie przeciwnowotworowe niż alkaloidy *Vinca*, albo izolację z *Huperia serrata* alkaloidu, który okazał się skuteczny w obwodowych zaburzeniach czucia, porażeniach wiotkich i demencji starczej.

O wzrastającej popularności akupunktury, związanej z jej skutecznością, świadczy liczba doniesień na największym światowym zjeździe onkologów American Society of Clinical Oncology. Od roku 1997 do czerwca 2010 ukazało się łącznie 95 abstraktów związanych z akupunkturą. Po ścisłej analizie [Lu 2010] oceniono 23 doniesienia, z czego 74% było prospektywnymi badaniami klinicznymi, przy czym 53% z randomizacją. Większość dotyczyła raka piersi (43%), raka stercza (13%), raka jelita grubego (9%) i nowotworów głowy i szyi (9%). Akupunktura była wykorzystywana głównie w leczeniu uderzeń gorąca (38%), nudności i wymiotów po chemioterapii (19%), dolegliwości neuropatycznych (13%) i bólu nowotworowego (13%). Spośród tych raportów 82% wskazywało na poprawę, czyli zmniejszenie dolegliwości, 6% na pogorszenie objawów, a w 12% przypadków dolegliwości utrzymywały się w stanie niezmienionym.

NA CZYM POLEGA TRADYCYJNA MEDYCyna CHIŃSKA?

W zachodnim świecie używamy czasem określenia „energia życiowa”, chociaż nie możemy tego dokładnie określić ani zmierzyć. Bardziej intuicyjnie wyczuwamy, co to oznacza, gdy rozpiera nas energia albo jesteśmy jej pozbawieni. W TCM określa się tę energię jako Qi. Płynie ona bez zakłóceń, gdy jesteśmy w pełni zdrowi, obiega nasz organizm z góry do dołu wielokrotnie w ciągu doby. Każdy z obiegów narządowych, gdyż tak opisuje się procesy fizjologiczne w ustroju, osiąga maksymalną aktywność energetyczną o określonej godzinie w ciągu doby, np. obieg Płuc między 3:00 a 5:00 nad ranem.

- Działania niepożądane radio- i/lub chemioterapii
- Katar sienny
- Kolka żółciowa
- Depresja (obejmująca nerwicę i depresję po wylewie domózgowym)
- Dyżenteria
- Bolesne miesiączkowanie (pierwotne)
- Bóle w epigastrium (stan ostry w owrzodzeniu żołądka, w ostrym i przewlekłym zapaleniu żołądka, skurcze żołądka)
- Bóle twarzy (włączając zaburzenia czaszkowo-szczękowe)
- Bóle głowy
- Pierwotne nadciśnienie tętnicze
- Pierwotne niedociśnienie
- Indukcja porodu
- Bóle kolan
- Leukopenia
- Bóle dolnej części kręgosłupa
- Korekcja złego ułożenia płodu
- Poranne nudności
- Nudności i wymioty
- Ból szyi
- Bóle w stomatologii (z bólem zęba i dysfunkcją skroniowo-żuchwową włącznie)
- Zapalenie okołostawowe stawu ramiennego
- Bóle pooperacyjne
- Kolka nerkowa
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Rwa kulszowa
- Skręcenie stawu
- Udar mózgu
- Łokieć tenisisty

Tab. 16.1. Choroby, objawy lub stany, w których udowodniono skuteczność akupunktury w kontrolowanych badaniach klinicznych [<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4926e/5.html>]

U osób z chorobami płuc często obserwuje się nasilenie kaszlu lub duszności właśnie w tych godzinach. Innym przykładem jest obieg Wątroby, którego największa aktywność przypada między 1:00 a 3:00 w nocy. Osoby, które budzą się o tych godzinach, zwykle mają nieuświadomiony problem własnej złości lub agresji.

Oprócz podstawowej energii Qi u zdrowego człowieka występuje równowaga pomiędzy dwiema jakościami: yin i yang. Pewne obiegi narządowe bardziej odpowiadają yang, jak np. obieg Żołądka czy obieg Jelita grubego, natomiast inne – yin, jak obieg Serca czy Nerek. Obie formy bytu: yin i yang nie mogą występować oddzielnie, ale jedna może przechodzić w drugą. Choroba pojawia się, gdy występuje zaburzenie swobodnego przepływu Qi, jej niedobór lub brak równowagi pomiędzy yin i yang. W TCM można dostrzec wczesne zwiastuny choroby, które nieleczone z czasem prowadzą do cięższej choroby. Są one zwykle pomijane przez medycynę zachodnią, która niestety często leczy tylko objawy, np. gdy występuje gorączka, podawane są leki przeciwgorączkowe, gdy

boli głowa – leki przeciwbólowe. Według TCM nowotwór jest skutkiem wieloletnich zaniedbań i niedostrzegania wczesnych objawów choroby. Leczenie chorób w medycynie chińskiej polega na przywracaniu właściwej równowagi między obiegami narządowymi oraz często wzmacnianiu Qi i umożliwianiu jej swobodnego przepływu.

Często TCM rozumie się w uproszczeniu jako akupunkturę, choć w leczeniu głównie stosuje się zioła – akupunktura historycznie jest młodszą siostrą ziołolecznictwa. W TCM metodami leczniczymi są: stosowanie ziół, akupunktura, akupresura, moksas (rozgrzewanie punktów akupunkturalnych), Qigong (wym. ci-gung; jest to zestaw ćwiczeń fizycznych powtarzanych codziennie, usprawniających przepływ energii Qi, a tym samym poprawiających funkcje wszystkich obiegów narządowych) oraz dieta. W zależności od wskazań można stosować wszystkie albo tylko jedną z wymienionych metod. Oddziaływanie na punkty akupunkturalne może się odbywać klasycznie, za pomocą igieł (ryc. 16.1) i rozgrzewania moksas, ale również przy użyciu prądu (elektroakupunktura; ryc. 16.2) lub światła laserowego.



Ryc. 16.1. Klasyczna akupunktura przy użyciu igieł. Są one cienkie, najczęściej o średnicy 0,23–0,30 mm, jednorazowe, jałowe i powinny mieć znak CE, świadczący o dopuszczeniu do używania w krajach Unii Europejskiej. Zwykle są wykonane ze stali i mogą być posrebrzane lub pozłacane



Ryc. 16.2. Elektroakupunktura. Do igieł umieszczonych w punktach akupunkturalnych podłącza się urządzenie generujące zadany prąd o różnej częstotliwości i charakterystyce (pojedyncze impulsy lub w grupach) oraz niewielkim natężeniu, do 30 mA

CZY MOŻNA ZASTĄPIĆ MEDYCYNĘ ZACHODNIĄ TRADYCYJNĄ MEDYCYNĄ CHIŃSKĄ?

Odpowiadając krótko: w leczeniu nowotworów obecnie nie jest to możliwe. Przeciwnik jest zbyt silny i groźny, a doświadczenia z ziołami za słabo udokumentowane, aby takiej zamiany dokonać. Niemniej jednak nie oznacza to zrezygnowania z osiągnięć TCM. Zioła i akupunktura znajdują miejsce jako wspomaganie zasadniczego leczenia o charakterze chemio- czy radioterapii, poprawiając jego długofalową skuteczność i zmniejszając działania niepożądane tych nieobojętnych dla zdrowia terapii.

CZY TRADYCYJNA MEDYCYNA CHIŃSKA MOŻE BYĆ POMOCNA W LECZENIU SZPICZAKA MNOGIEGO?

W trzech kontrolowanych badaniach wykazano skuteczność akupunktury w leczeniu leukopenii po chemioterapii [Chen i wsp. 1990, Chen i wsp. 1991, Wang 1997], choć przy braku wystarczającej liczby specjalistów akupunktury zwycięża opcja łatwiejszego do stosowania, aczkolwiek drogiego czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Podjęto próby użycia preparatów ziołowych w celu ograniczenia toksyczności wywołanej przez chemioterapię. W badaniu z randomizacją nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji toksyczności hematologicznej w grupie leczonej dodatkowo ziołami i grupach kontrolnych, istotnie poprawiała się natomiast kontrola nudności [Mok i wsp. 2007].

Innym obszarem zastosowania TCM w leczeniu szpiczaka mnogiego mogą być nudności i wymioty po chemio- lub radioterapii. W przeglądzie systematycznym badań klinicznych poświęconych stosowaniu akupunktury jako metody leczenia przeciwwymiotnego u prawie 2000 chorych stwierdzono dobrą skuteczność tej metody po działaniu na punkt PC6 (*Neiguan*) [Vickers 1996]. Aby zmniejszyć obciążenie chorego ewentualnym zabiegiem akupunkturalnym, igły można z powodzeniem zastąpić stymulacją światłem laserowym, zwłaszcza u osób z małopłytkowością.

Ważnym aspektem leczenia szpiczaka jest zwalczanie bólu, w czym może pomóc TCM. U chorych na nowotwory wykazano, że akupunktura przynosi szybki efekt przeciwbólowy podobny do kodeiny lub petydyny i że jest on znacznie bardziej nasilony po 2 miesiącach stosowania [Dang i wsp. 1995]. Nie przeprowadzono badań z randomizacją poświęconych leczeniu bólu przy użyciu akupunktury w grupie chorujących na szpiczaka plazmocytozy, jednak pewne wyobrażenie o skuteczności takich zabiegów może dać doniesienie opublikowane w „American Journal of Epidemiology”, gdzie opisano badanie z randomizacją, w którym akupunktura – wspomagająca rutynową opiekę – zmniejszała istotnie dolegliwości w postaci przewlekłych bólów dolnej części kręgosłupa. Ważne jest również to, że wskazano na stosunkowo korzystny ekonomiczny aspekt tego

rodzaju leczenia [Witt i wsp. 2006]. Natomiast w 41 badaniach z randomizacją zostało potwierdzone silne działanie przeciwbólowe ziół chińskich, porównywalne z oddziaływaniem analgetyków używanych w medycynie zachodniej, ale przy braku ich działań niepożądanych [Xu i wsp. 2007].

Częstym powikłaniem stosowania winkrystyny, winblastyny, talidomidu i bortezomibu jest polineuropatia, bardzo uciążliwa dla chorych w codziennym życiu. Leczenie tego powikłania w medycynie zachodniej w zasadzie nie istnieje. Próbuje się jedynie walczyć objawowo z bólem przy użyciu gabapentyny, pregabaliny czy tramadolu. Niewiele jest dostępnych publikacji na temat leczenia neuropatii poplekowej przy użyciu metod TCM. Ważnym i obiektywnym krokiem w ocenie roli akupunktury w leczeniu neuropatii była publikacja, która ukazała się w „European Journal of Neurology” w 2007 roku [Schroder i wsp. 2007]. Było to pilotażowe badanie, w którym u 21 z 47 pacjentów z obwodową neuropatią zastosowano akupunkturę. U 76% chorych z tej grupy uzyskano poprawę kliniczną oraz poprawę przewodnictwa nerwowego, natomiast u żadnego spośród nieleczonych (grupa kontrolna) nie zaobserwowano jakiegokolwiek poprawy.

Nie ma obecnie kontrolowanych badań ujawniających skuteczność akupunktury w leczeniu szpiczaka mnogiego i wydaje się, że nie jest to metoda leczenia do tego przeznaczona. Oddziaływanie na sam proces nowotworowy mają zioła, aczkolwiek nie ma również dostępnych badań z randomizacją wykazujących ich skuteczność. W tym wypadku można się jedynie oprzeć na liczącym kilka tysięcy doświadczeniu fitoterapeutów (zielarzy). Wydaje się, że obecnie zioła mogą być dobrym elementem wspierającym leczenie dostępne w medycynie zachodniej.

FITOTERAPIA W LECZENIU WSPOMAGAJĄCYM PRZECIWNOWOTWOROWYM I W ZMNIEJSZANIU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH RADIO- I CHEMIOTERAPII

W ostatnich dziesięcioleciach opublikowano liczne doniesienia, w których dokonywano oceny, jak również opisywano badania mechanizmów działania przeciwnowotworowego poszczególnych ziół lub substancji z nich wyekstrahowanych. Zioła wybierano w oparciu o tradycję ich stosowania w TCM i obserwowane odpowiedzi. Publikacje na temat działania przeciwnowotworowego ziół pojawiają się głównie w czasopismach związanych z fitoterapią i TCM, niemniej jednak bywają również zamieszczane w ważniejszych czasopismach hematologicznych. Przykładowo, na zjeździe American Society of Haematology w grudniu 2010 roku pojawiło się streszczenie dotyczące kardamoninu, który został wyizolowany z *Alpinia katsumadai*, rośliny wykorzystywanej w TCM, o właściwościach blokowania STAT3 i czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB – *nuclear factor*) [Qin i wsp. 2010].

Znane są również związki pochodzące ze świata zwierząt, jak kantarydyna z chrząszcza z rodziny oleicowatych *Lytta aenea* (ang. *Blister Beetles*) – o sile działania cyjanku lub strychniny, która wywołuje apoptozę w komórkach szpiczaka pochodzących od chorych oraz ze szpiczakowych linii komórkowych, niezależną od fazy cyklu komórkowego, poprzez hamowanie fosforylacji STAT3 oraz indukcję kaspazy 3, 8 i 9 [Sagawa i wsp.

2008]. Bardzo interesujące jest zastosowanie suszonej dżdżownicy (*Di Long*), która wykazuje rozmaite właściwości, a jedna z nich jest unikalna: w badaniach laboratoryjnych stwierdzono migrację i proliferację komórek Schwanna pod wpływem tego preparatu, przy czym nie udało się znaleźć mechanizmu, który jest za to odpowiedzialny [Chang i wsp. 2010]. Regeneracja komórek Schwanna jest niezbędna przy uszkodzeniach nerwów, np. w wyniku chemioterapii przy użyciu winkrystyny, winblastyny, talidomidu czy bortezomibu, co niestety jest często obserwowanym powikłaniem.

W TCM szeroko używany jest korzeń tarczycy bajkalskiej (*Radix Scutellariae baicalensis*, *Huang Qin*), który wykazuje właściwości przeciwwzapalne i przeciwnowotworowe w rozumieniu medycyny zachodniej. Najprawdopodobniej za oddziaływanie w zakresie zwalczania nowotworów odpowiedzialna jest bajkalina. W badaniach *in vitro* zaobserwowano m.in. zmniejszenie ekspresji onkogenu *c-myc* w zależności od wielkości dawki (80% zmniejszenie przy dawce 50 $\mu g/ml$). Antyproliferacyjne właściwości wykazano dla linii komórkowych ostrej białaczki limfoblastycznej, chłoniaka Burkitta oraz szpiczaka mnogiego [Kumagai 2007]. W innym badaniu [Ma i wsp. 2005] zaobserwowano, że wyekstrahowana bajkaleina – również z *Radix Scutellariae baicalensis* – powodowała silne zahamowanie wzrostu komórek szpiczakowych oraz ich apoptozę. Odbywało się to poprzez hamowanie fosforylacji I κB - α , z czym wiązało się osłabienie ekspresji genów dla IL-6 i XIAP oraz aktywacja kaspazy 9 i 3.

Inną ciekawą substancją jest szikonina pochodząca z zioła *Radix Arnebiae seu Lithospermii* (*Zi Cao*) używanego w TCM. Bardzo wyraźnie hamuje wzrost szpiczakowych linii komórkowych w wyniku apoptozy, przy czym efekt zależy od dawki. Hamuje również wzrost komórek szpiczaka mimo stymulacji przez IL-6 i IGF-1 oraz bardzo silnie zwiększa przeciwnowotworowe oddziaływanie leków, takich jak adriamycyna, melfalan i deksametazon [Kimura i wsp. 2005]. Szikonina hamuje także angiogenezę *in vivo* i *in vitro* [Hisa i wsp. 1998] stymulowaną TNF- α i komórkami czerniaka B16, hamuje też migrację komórek śródbłonna i tworzenie sieci naczyń *in vitro*.

Zioło	Główny składnik hamujący VEGF
<i>Artemisia annua</i> (Chinese wormwood)	Artemisynina 95% i inne związane terpeny i flawonoidy
<i>Viscum album</i> (European mistletoe)	Jemiółowa lektyna III (ML3A)
<i>Curcuma longa</i> (turmeric)	Kurkumina 95%
<i>Camellia sinensis</i> (green tea)	Fenole 95%, epigallokatechina 50%
<i>Vitis vinifera</i> (grape seed extract)	Proantocyjanidyna 95%
<i>Angelica sinensis</i> (Dang qui)	4-hydroksyderrycyna
<i>Taxus brevifolia</i> (Pacific yew)	Taksol
<i>Scutellaria baicalensis</i> (Chinese skullcap)	Bajkalina 95% i flawonoidy
<i>Polygonum cuspidatum</i> (Japanese knotweed)	Resweratrol
<i>Silybum marianum</i> (milk thistle)	Silymaryna (silybin) 80%
<i>Magnolia/szyszki</i> (<i>Magnolia grandiflora</i>)	Honokiol 90%

Tab. 16.2. Zioła i związki z nich otrzymane swoiście hamujące czynnik wzrostu komórek śródbłonna naczyń (VEGF) i wykazujące bezpośrednią aktywność hamującą angiogenezę

Znanym ziołem o działaniu przeciwnowotworowym jest ligustr lśniący (*Ligustrum lucidum*). Jego ekstrakt działa stymulująco na obwodowe komórki mononuklearne, zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek typu *natural killer* (do 70%) bardziej niż talidomid (wzrost do 42%) oraz całkowicie hamuje wzrost linii komórek szpiczakowych [Fan i wsp. 2005].

Honokiol jest składnikiem izolowanym z liści, kory i szyszek magnolii (*Magnolia grandiflora*). Wykazano jego działanie antyoksydacyjne, hamujące oksydazę ksantynową i angiogenezę, jak również istotne hamowanie wzrostu szpiczakowych linii komórkowych poprzez zatrzymanie komórek w fazie podziałowej G1 i dalszą apoptozę. Najciekawszy jest fakt hamowania wzrostu linii szpiczakowych opornych na działanie doksorubicyny, melfalanu i deksametazonu, jak również komórek szpiczaka pobranych od chorych w fazie nawrotu choroby, opornych na leczenie. Nie obserwowano żadnej toksyczności honokiolu w stosunku do obwodowych komórek mononuklearnych oraz do komórek podścieliska szpiku kostnego w długoterminowej hodowli [Ishitsuka i wsp. 2005].

Od lat podkreśla się rolę angiogenezy w rozwoju szpiczaka mnogiego oraz jego leczenia. Wiele ziół ma działanie antyangiogenetyczne (przedstawiono je w tabeli 16.2) [Sagar i wsp. 2006].

W JAKI SPOSÓB MOŻNA SIĘ LECZYĆ W OPARCIU O TRADYCYJNĄ MEDYCYNĘ CHIŃSKĄ?

Niestety w Polsce podjęcie leczenia metodami TCM nie jest łatwe, gdyż lekarzy znających je i stosujących jest niewielu. Optymalne dla pacjenta byłoby poszukanie lekarza, który zna medycynę zachodnią oraz tradycyjną medycynę chińską, tak aby można było zintegrować obydwa podejścia, czyli wspomóc leczenie sposobami typowymi dla medycyny zachodniej akupunkturą lub ziołami. Brak wiedzy u lekarzy medycyny zachodniej na temat możliwości stosowania i skuteczności innych metod leczenia wzbudza w nich niechęć i lęk, zwłaszcza gdy ogromna presja firm farmaceutycznych wyznacza zupełnie inny kierunek rozwoju współczesnej medycyny.

Leczenie wspomagające w TCM nie powinno być stosowane samodzielnie przez chorego. Lekarz TCM na pierwszym spotkaniu powinien ustalić tzw. wzór chorobowy danego pacjenta, który u każdego jest inny. W oparciu o diagnozę konstruuje się receptę ziołową, złożoną zwykle z kilkunastu ziół (oczywiście część z nich może mieć działanie przeciwnowotworowe). Skład i dawki poszczególnych ziół są w tym wypadku dobierane indywidualnie. Receptę taką wysyła się do dużych firm europejskich (np. w Wielkiej Brytanii, Luksemburgu, Holandii), które mogą ją zrealizować i wysłać pocztą. W zależności od „wzoru chorobowego” recepturę ziołową modyfikuje się co 2–4 tygodnie, oceniając jednocześnie efekty leczenia. W przypadku nowotworów nie stosuje się pojedynczych ziół. Lekarz ustala również, czy akupunktura, laseroakupunktura lub elektroakupunktura może być pomocna w leczeniu dolegliwości (np. bólu, polineuropatii, nudności). Leczenie w oparciu o TCM trwa zwykle od kilku miesięcy do kilku lat.

Dzięki rozwojowi elektroniki i powstaniu globalnej sieci internetowej obserwujemy zjawisko błyskawicznej wymiany informacji. Dawniej na rozpowszechnienie nowej

idei potrzeba było pokolenia, a obecnie może się to stać w ciągu jednego dnia. Wydaje się, że właściwa przyszłość medycyny leży w integracji doświadczenia terapeutycznego różnych kultur, m.in. TCM.

Piśmiennictwo

- Beinfeld H., Korngold E. *Medycyna chińska*. Warszawa 2001.
- Błaszczak T. *Podstawy teoretyczne tradycyjnej medycyny chińskiej*. Końskowola 2002.
- Cairns J., Overbaugh J., Miller S. *The origin of mutants*. Nature 1988; 335: 142–145.
- Chang Y.M., Chi W.Y., Lai T.Y. i wsp. *Dilong: role in peripheral nerve regeneration*. eCAM, 2010; 1–9, doi:10.1093/ecam/nej079
- Chen B. i wsp. [Clinical observation of moxibustion treatment of leukopenia caused by chemotherapy.] Guo Yi Lun Tan [Forum of Traditional Chinese Medicine] 1990; 5: 27–28 [in Chinese].
- Chen H.L. i wsp. [Observation of the treatment of chemotherapy-induced leucocytopenia with acupuncture and moxibustion.] [Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine] 1991; 11: 350–352 [in Chinese].
- Dang W. i wsp. [Clinical study on acupuncture treatment of pain caused by stomach cancer.] [Journal of Traditional Chinese Medicine] 1995; 36: 277–280 [in Chinese].
- Fan K., Li G.Q., Yang S. i wsp. *Dual roles of T/NK immunomodulatory and antitumor properties for selected herbal medicines in multiple myeloma therapy*. Blood 2005; 106: abstract 5097.
- Hisa T., Kimura Y., Takada K. i wsp. *Shikonin, an ingredient of Lithospermum erythrorhizon, inhibits angiogenesis in vivo and in vitro*. Anticancer Res 1998; 18: 783–790.
- Ishitsuka K., Hideshima T., Hamasaki M. i wsp. *Honokiol overcomes conventional drug resistance in human multiple myeloma by induction of caspase-dependent and independent apoptosis*. Blood 2005; 106: 1794–1800.
- Kimura T., Nakazato T., Ikeda Y., Kizaki M. *Rapid induction of apoptosis by a Chinese herb compound, shikonin, via modulation of IL-6/STAT3 – and IGF-I/IGF-I R-mediated dual survival pathways in human multiple myeloma cells*. Proc Amer Assoc Cancer Res 2005; 46: abstract 3080.
- Kumagai T., Muller C., Desmond J.C. i wsp. *Scutellaria Baicalensis, a herbal medicine: antitumor activity against acute lymphocytic, lymphoma and myeloma cell line*. Leuk Res 2007; 31: 523–530.
- Lu W. *Oncology acupuncture trials and trends from 1997 to 2010, search results from American Society of Clinical Oncology (ASCO) database*. J Soc Integr Oncol 2010; 8: abstract 43.
- Ma Z., Otsuyama K., Liu S. i wsp. *Baicalin, a component of Scutellaria radix from Huang-Lian-Jie-Du-Tang (HLJDT), leads to suppression of proliferation and induction of apoptosis in human myeloma cells*. Blood 2005; 105: 3312–3318.
- Maciocia G. *The Foundation of Chinese Medicine*. London 1989.
- Mok T.S.K., Yeo W., Johnson P.J. i wsp. *A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity*. Ann Oncol 2007; 18: 768–774.
- Qin Y., Sun C., Wang Y. i wsp. *Cardamonin, a novel blocker of STAT3 and nuclear factor-κB activation, suppresses proliferation, arrests cell cycle, and potentiates apoptosis in human multiple myeloma cells*. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: abstract 1820.
- Sagar S.M., Yance D., Wong R.K. *Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer – part 1*. Curr Oncol 2006; 13: 14–26.
- Sagawa M., Nakazato T., Uchida H. i wsp. *Cantharidin induces apoptosis of human multiple myeloma cells via inhibition of the JAK/STAT pathway*. Cancer Sci 2008; 99: 1820–1826.
- Schroder S., Liepert J., Remppis A., Greden J.H. *Acupuncture treatment improves nerve conduction in peripheral neuropathy*. Eur J Neurol 2007; 14: 276–281.
- Vickers A.J. *Can acupuncture have specific effects on health? A systemic review of acupuncture antiemesis trials*. J Royal Soc Med 1996; 89: 303–311.
- Wang X. [Effect of moxibustion in the treatment of chemotherapy-induced leukopenia.] Zhongguo Zhen Jiu [Chinese Acupuncture and Moxibustion] 1997; 17: 13–14 [in Chinese].
- Witt C.M., Jena S., Selim D. i wsp. *Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain*. Am J Epidemiol 2006; 164: 487–496.
- World Health Organization *Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials*. 2003. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4926e/5.html>
- Xu L., Lao L.X., Ge A. i wsp. *Chinese herbal medicine for cancer pain*. Integr Cancer Ther 2007; 6: 208–234.

Mariola Kosowicz

Lecząc innych, pamiętajmy o sobie
– porady dla lekarzy

*While treating others, remember about yourself
– a practical guide for doctors*

Streszczenie

Istnieje wiele teorii wypalenia zawodowego, niemniej jednak większość z nich definiuje ten stan jako długotrwałe zmęczenie i wyczerpanie emocjonalne związane z pracą, które po pewnym czasie przenika do różnych sfer życia, m.in. partnerskiego, społecznego, rodzinnego, i staje się powodem poważnych konfliktów wewnętrznych i interpersonalnych jednostki. W literaturze przedmiotu znajdziemy doniesienia, iż zasadniczym powodem rozwoju wypalenia zawodowego jest zgeneralizowanie doświadczenia niepowodzenia w zmaganiu się ze stresem i wytworzenie się przekonania o nieskuteczności działań podjętych przez siebie w celu radzenia sobie z napięciem, obciążeniem, zmęczeniem, frustracją w pracy zawodowej, a nierzadko również w życiu osobistym. Dlatego tak wielu badaczy wskazuje na konieczność większej samoświadomości człowieka dotyczącej zachowań, które wyuczone przez lata, nierzadko narażają go na poważne problemy w konfrontacji z obciążeniami natury psychofizycznej. W niniejszym artykule zawarto najistotniejsze informacje dotyczące uwarunkowań osobowościowych i sposobów redukcji napięcia, które mogą stać się początkiem zmian zmierzających do poprawy komfortu życia w sferze zawodowej i osobistej.

Słowa kluczowe: wypalenie zawodowe, obciążenie psychiczne, środki zaradcze, radzenie sobie ze stresem, cechy osobowości

Abstract

There are many theories about professional burnout, nevertheless, most of them recognize it as chronic fatigue and emotional exhaustion which, after a while, spread to various spheres of life, such as: work, relationships, social and family life, eventually leading to serious internal and interpersonal conflicts of an individual. In the literature on the subject, one may find information that the main reason for the development of professional burnout lies in generalization about the experience of failure in coping with stress and emergent beliefs about the ineffectiveness of one's actions in coping with tension, burden, fatigue, frustration at work, as well as in private life. Thus, a lot of scientists point out the necessity of greater self-awareness of the human being concerning the behaviour which, practiced for years, often exposes him/her to serious problems in confrontation with the burdens of psychophysical nature. Therefore, this paper includes some crucial information about personality factors and ways of stress reduction which may initiate changes facilitating the improvement in both occupational and private life.

Key words: professional burnout, psychological burden, preventive actions, coping with stress, personality traits

Praca zawodowa stanowi jeden z najistotniejszych elementów życia człowieka. Dzięki niej realizujemy swoje dążenia, rozwijamy umiejętności, intelekt, a przede wszystkim czujemy się potrzebni. Wybór drogi zawodowej zwykle determinuje naszą przyszłą codzienność. Nie wszyscy jednak odczuwają satysfakcję i radość z wykonywanej pracy. Niektórzy – świadcząc pracę – czują się jak uwięzieni w klatce. Jeśli praca, na którą poświęcają większość czasu i energii, nie przynosi im poczucia spełnienia, wpadają we frustrację, co przyczynia się do ogólnego niezadowolenia z życia. Wszystko zaczyna się od wyboru drogi zawodowej. Ten wybór nie zawsze idzie w parze z dojrzałością jednostki do radzenia sobie z obciążeniami związanymi z wykonywaniem określonej pracy. Istnieją zawody, które z założenia są obarczone społecznym oczekiwaniem ciągłej gotowości do niesienia pomocy i wymagają dużej świadomości swoich zasobów i ograniczeń – nie tylko merytorycznych, ale również psychicznych. Do takich profesji należy na pewno zawód lekarza.

Chorzy oczekują od lekarza kompetencji, zrozumienia, dyspozycyjności, a nierzadko cudu. W relację z nim chorzy z jednej strony wnoszą swoje przekonania, niepokoje, lęki i wiele innych – nie zawsze łatwych – postaw i emocji. Po drugiej stronie jest lekarz. To on musi wyjść naprzeciw oczekiwaniom chorego. Wśród medyków szczególne miejsce, ze względu na charakter specjalizacji, zajmują ci, którzy pracują z osobami przewlekłe chorymi, m.in. onkolodzy, kardiologowie, nefrologowie czy geriatrzy. W pracy doświadczają oni nie tylko typowych dla swojego zawodu obciążeń, ale także mają do czynienia ze swoistymi stresorami. Niesienie pomocy człowiekowi w chorobie przewlekłej wiąże się z obcowaniem z jego cierpieniem, bolesną konfrontacją z niewystarczająco skuteczną terapią medyczną, swoją bezradnością wobec postępującej choroby, a w końcu ze śmiercią chorego i cierpieniem jego rodziny. Wszystko to wymaga od lekarza zaangażowania intelektualnego, emocjonalnego i fizycznego. Wiąże się także z koniecznością radzenia sobie w sytuacjach silnie stresowych. Niestety, kończąc medycynę, większość absolwentów nie jest wyposażona w umiejętności radzenia sobie z napięciem psychicznym. Co więcej, jako studenci nie są do tego przygotowywani. Dlatego wykonując zawód lekarza, radzą sobie z takimi stanami, jak potrafią, nie zawsze skutecznie.

Stres jest zjawiskiem biologicznym, które jest elementem życia człowieka. Jego całkowite wyeliminowanie nie jest możliwe, a nawet nie jest wskazane. Stres nie musi być zjawiskiem negatywnym dla funkcjonowania człowieka. Wręcz przeciwnie, tzw. dobry stres (eustres) mobilizuje ludzi do podejmowania działań, dzięki którym można uniknąć zagrożeń i dbać o swoje bezpieczeństwo. Problem powstaje wówczas, gdy stres przekracza natężenie pozwalające uznać go za czynnik mobilizujący i zaczyna wywierać negatywny wpływ na życie jednostki. Wówczas mówimy o dystresie, który charakteryzuje się długotrwałym czasem oddziaływania na jednostkę i wieloma negatywnymi skutkami psychofizycznymi.

Hoberg i Vollmer podkreślają, że w dzisiejszym świecie życie w ciągłej gonitwie, kokietowanie zapelnionymi terminarzami, narzekanie, iż na nic nie ma czasu, jest sposobem funkcjonowania jednostki [Hoberg, Vollmer 1988]. Można więc powiedzieć, że stres stał się w pewnym sensie modny i zbyt często tłumaczy nasze niekorzystne wybory. Potocznie myślimy, że stres jest pochodną wpływu czynników zewnętrznych,

na które najczęściej nie mamy wpływu. Zbyt dużo pracy, roszczeniowi pacjenci, nerwowe rodziny chorych itp. – to tylko przykłady sytuacji, na które zrzucając całą odpowiedzialność za swoje zszarpane nerwy i złe samopoczucie. Taka perspektywa jest jednak przekłamana i niebezpieczna. Stres jest aktywną reakcją ustroju na stawiane mu wymagania i pojawiające się zagrożenia.

Wyróżniamy stresory **fizyczne** (hałas, wahania temperatury, głód, ciężka fizyczna praca, nadmiar bodźców), **psychiczne** (nadmierne obciążenie obowiązkami, niedociążenie zadaniami, brak samodzielności, pośpiech, utrata kontroli), **społeczne** (konflikty, izolacja, strata ważnych osób, mobbing). Źródłem stresu nie są jednak same sytuacje będące naszym udziałem, lecz to, w jaki sposób reagujemy na występujące w naszym świecie stresory [Litzke, Schuh 2007]. Potwierdzeniem tego jest najbardziej znana i najczęściej cytowana teoria stresu Lazarusa i Folkmana [Lazarus, Folkman 1984], którzy określili go jako: „[...] relację pomiędzy osobą a otoczeniem, która oceniana jest przez osobę jako obciążająca lub przekraczająca jej zasoby i zagrażająca jej dobrostanowi”. Lazarus zauważył, że nie tylko otoczenie wpływa na osobę, lecz także osoba oddziałuje na otoczenie, i określił taką sytuację mianem podejścia transakcyjnego [Lazarus 1987]. Według obojga przywołanych badaczy podstawowym mechanizmem psychologicznym odpowiedzialnym za powstanie sytuacji stresu jest ocena poznawcza zagrożenia dokonana przez podmiot, rozumiana jako mechanizm oceniający, uświadamiający i interpretujący daną sytuację [Lazarus, Folkman 1984]. Lazarus wyróżnia dwa rodzaje oceny poznawczej: pierwotną i wtórną [Lazarus 1987]. Ocena pierwotna decyduje o intensywności i rodzaju reakcji emocjonalnych jednostki i jest silnie skorelowana z wyuczonymi sposobami reagowania na daną sytuację. W przypadku oceny wtórnej wartościowaniu podlegają możliwości i zasoby radzenia sobie jednostki ze stresem. Ocena wtórna jest złożonym procesem ewaluacyjnym, w którym bierze się pod uwagę, jakie opcje radzenia sobie są dostępne, prawdopodobieństwo spełnienia przez daną opcję zamierzonego zadania, jak również prawdopodobieństwo skutecznego zastosowania możliwej opcji. Procesy ocen poznawczych, pierwotnej i wtórnej, są współzależne, a ich interakcja decyduje o sile stresu i jakości reakcji emocjonalnych [Lazarus, Folkman 1984]. Ocena poznawcza codziennych obciążeń zawodowych może mieć charakter korzystny lub niekorzystny. Każdą sytuację stresową możemy ocenić jako wyzwanie albo też zagrożenie czy krzywdę. Lazarus i Folkman podkreślają, że na ocenę pierwotną (decydującą o intensywności i rodzaju reakcji emocjonalnych) mogą oddziaływać zmiany w relacji człowiek–otoczenie bądź osobista refleksja jednostki dokonana w trakcie transakcji [Lazarus, Folkman 1984]. Ocena sytuacji jako stresującej uruchamia indywidualne sposoby zaradcze jednostki w sytuacji stresu. I tak radzenie sobie może być skoncentrowane na rozmaitych aspektach (tab. 17.1).

Każdy człowiek w różny sposób reaguje na obciążenie, napięcie, konflikt czy niewygodę. Nigdy nie przebiega to tak samo. Niemniej jednak w razie powtarzania się danego zachowania zaradcze staje się ono wyuczoną reakcją. W określonych sytuacjach jednostka bezrefleksyjnie uruchamia ją jako właściwy dla siebie sposób obronny. Dla rozwoju zjawiska wypalenia zawodowego kluczowe jest zgeneralizowanie doświadczenia niepowodzenia w zmaganiu się ze stresem, co prowadzi do przekonania o nieskuteczności swoich działań w radzeniu sobie z napięciem, obciążeniem, zmęczeniem, frustracją w pracy zawodowej, a nierzadko również w życiu osobistym [Sęk 2004]. Na skutek takiej postawy może dojść do pojawienia się **zespołu wypalenia zawodowego**. Istnieje wiele teorii próbujących go tłumaczyć, przy czym większość z nich uznaje wypalenie za związany z pracą zawodową stan zmęczenia i wyczerpania emocjonalnego, który po pewnym czasie przenika do różnych sfer życia, m.in. partnerskiego, społecznego,

Redukcja stresu skoncentrowana na zadaniu	Podjęmowanie wysiłku w celu rozwiązania problemu	Poznawcze przekształcenie lub próba zmiany sytuacji	Nacisk na zadanie lub planowanie rozwiązania problemu
Redukcja stresu skoncentrowana na emocjach	Koncentracja na sobie i swoich przeżyciach emocjonalnych: złość, poczucie winy, napięcie	Myślenie życzeniowe, fantazjowanie	Działania zmierzające do zmniejszenia napięcia emocjonalnego, m.in. płacz, krzyk itp.
Redukcja stresu skoncentrowana na unikaniu	Wystrzeganie się myślenia, przeżywania momentów trudnych	Ciągłe unikanie konfrontacji z rzeczywistością	

Tab. 17.1. Sposoby redukcji stresu [Lazarus, Folkman 1984]

rodzinnego, skutkując wieloma konfliktami. Następstwem są poważne zmiany psychofizyczne człowieka (zob. tab. 17.6). Freudenberg i Richelson wypalenie zawodowe określali jako potrzebę osiągnięcia przez jednostkę – wysokim kosztem – dużych osiągnięć [Freudenberg, Richelson 1980]. O osobach, które są skłonne do wypalenia, autorzy wyrazili się następująco: „[...] Początkowo wchodzi one na rynek pracy pełne dobrych intencji i nadziei, idealistyczne i nieco naiwne. Dają z siebie wszystko i jeszcze więcej w celu osiągnięcia upragnionego mniemania o sobie”.

Marx uważa, że zespół wypalenia zawodowego rozwija się w wyniku źle zrównoważonych wzajemnych oddziaływań pomiędzy tym, czego oczekuje od nas otaczający świat,

Pojawiające się zmęczenie, napięcie, drażliwość, hiperaktywność na zmianę z oznakami wyczerpania psychofizycznego
Narastająca niechęć towarzysząca wychodzeniu do pracy
Ciągłe skargi na odczuwany brak chęci do pracy
Poczucie izolacji od świata
Odbieranie życia jako ciężkiego i ponurego
Wzrastająca liczba negatywnych wzajemnych przeniesień w kontaktach z pacjentami
Poirytowanie, negacja, drażliwość, brak cierpliwości w domu
Częste choroby bez rozpoznawalnych przyczyn
Myśli o ucieczce i samobójstwie

Tab. 17.2. Zwiastuny wypalenia zawodowego [Sęk 2004, Fengler 2000]

Wyczerpanie emocjonalne (<i>emotional exhaustion</i>)	Objawia się zniechęceniem do pracy, coraz mniejszym zainteresowaniem sprawami zawodowymi, osłabioną aktywnością, pesymizmem, stałym napięciem psychofizycznym, drażliwością, ale także zmianami somatycznymi – przewlekłym zmęczeniem, bólami głowy, bezsennością, zaburzeniami gastrycznymi, częstymi przeziębieniami itp.
Depersonalizacja (<i>depersonalization</i>)	Jest związana z obojętnością i dystansowaniem się wobec problemów osoby oczekującej od nas pomocy, powierzchowną relacją, skróceniem czasu i sformalizowaniem kontaktów, nierzadko cynizmem, obwinianiem innych za niepowodzenia w pracy. W relacji personel medyczny–pacjent dochodzi do uprzedmiotowienia chorego i skupiania się jedynie na chorobie czy chorobowo zmienionym narzędziu, z pominięciem emocji i potrzeb drugiego człowieka. Zjawisko to można określić jako odczłowieczenie lub uprzedmiotowienie; jest ono próbą zwiększenia psychicznego dystansu wobec osoby, z którą się pracuje. Depersonalizacja może być świadomą lub nieświadomą formą ochrony siebie przed dalszym eksploatowaniem poważnie uszczuplonych już zasobów emocjonalnych.
Obniżone poczucie dokonania osobistych (<i>reduced personal accomplishment</i>)	To tendencja do widzenia swojej aktywności zawodowej w negatywnym świetle. Objawia się to niezadowoleniem z wykonywanej pracy, przeświadczeniem o braku kompetencji, utratą wiary we własne możliwości, poczuciem niezrozumienia ze strony przełożonych, stopniową utratą zdolności do rozwiązywania pojawiających się problemów i niemożnością przystosowania się do trudnych warunków zawodowych. W relacji z ludźmi stan ten może przyjmować skrajne formy zarówno zachowań agresywnych (np. agresja werbalna), jak i ucieczkowych (absencja w pracy). Z czasem sama myśl o następnym dniu pracy prowadzi do silnych negatywnych reakcji psychofizycznych.

Tab. 17.3. Trójskładnikowy model wypalenia zawodowego [Maslach 1982]

a zdolnością jednostki do znoszenia obciążeń [Marx 1996]. Osoba narażona na wypalenie wkłada niewspółmiernie dużo energii i zaangażowania w sytuację, które stawia przed nią świat. Nawet kiedy nie ma już realnych szans ogarnięcia problemu, nie potrafi wyznaczyć granicy swoich możliwości. Potwierdzeniem takiego ujęcia jest również teoria Chernissa, który uważał, iż zespół ten rozwija się u jednostek, które są niezdolne do wytworzenia realnego poczucia własnych kompetencji i skuteczności w podejmowanych działaniach zawodowych [Cherniss 1980, cyt. za: Sęk 2004]. Wypalenie zawodowe rzadko daje znać o sobie nagle, bez objawów zwiastujących. Dlatego warto zwrócić uwagę, kiedy pojawiają się pierwsze znaki ostrzegawcze (tab. 17.2).

Miesiąc miodowy (<i>honeymoon</i>)	To okres zauroczenia pracą i pełnej satysfakcji z osiągnięć zawodowych. Dominują w nim energia, optymizm i entuzjazm.
Przebudzenie (<i>awaking</i>)	To czas, w którym człowiek zauważa, że idealistyczna ocena pracy jest nierealistyczna, zaczyna pracować coraz więcej i desperacko stara się, by ten idealistyczny obraz nie uległ zburzeniu.
Szorstkość (<i>brownout</i>)	Okres, w którym realizacja zadań zawodowych wymaga coraz więcej wysiłku, pojawiają się kłopoty w kontaktach społecznych, zarówno z kolegami w pracy, jak i z klientami/pacjentami.
Wypalenie pełnoobjawowe (<i>full scale burnout</i>)	Rozwija się pełny obraz wyczerpania fizycznego i psychicznego, pojawiają się stany depresyjne, poczucie pustki i samotności, chęć wyzwolenia się, ucieczki z pracy.
Odradzanie się (<i>phoenix phenomenon</i>)	To okres leczenia „ran” powstałych w wyniku wypalenia zawodowego.

Tab. 17.4. Etapy prowadzące do wypalenia zawodowego (wg American Psychology Association)

Maslach – na podstawie wielu badań poświęconych stresowi w środowisku pracowników opieki medycznej – twierdzi, że podłożem zespołu wypalenia zawodowego jest przeciążenie emocjonalne i następujące po nim wyczerpanie emocjonalne: „[...] osoba nadmiernie angażuje się emocjonalnie, przemęcza się, a następnie czuje się przytłoczona wymaganiami emocjonalnymi narzucanymi przez innych ludzi” [Maslach 1982]. Autorka podkreślała, że zespół ten jest procesem sekwencyjnym, dlatego też zaproponowała trójskładnikowy model wypalenia zawodowego (tab. 17.3; zob. też tab. 17.4 i 17.5).

WYBRANE ZACHOWANIA PROWADZĄCE DO WYPALENIA ZAWODOWEGO

Z przedstawionych teorii wynika, że wypalenie nie jest wynikiem przewlekłego stresu, lecz skutkiem nieumiejętnej jego redukcji [Faber 1983, Sęk 1992, 1994]. W dalszej części omówione zostaną najczęstsze zachowania, które mogą prowadzić do wypalenia zawodowego.

Nierealne oczekiwania bycia zawsze kompetentnym, niezastąpionym we wszystkich sferach życia

Osobę taką charakteryzuje ciągła potrzeba udowadniania sobie i innym, ile jest warta. Niestety, jednostki funkcjonujące w taki sposób nawet same przed sobą nie przyznają się

Stadium 1	Przymus ciągłego udowadniania własnej wartości. Chęć wydajnej pracy i żądza czynu, dążenie do efektywnego działania. Zmniejsza się gotowość do akceptowania własnych ograniczeń i możliwości.
Stadium 2	Wzrost zaangażowania w pracę. Nasila się przeświadczenie, że tylko ja potrafię zrobić to najlepiej. Delegowanie zadań postrzegane jest jako zagrożenie dla własnej osoby.
Stadium 3	Zaniedbywanie własnych potrzeb. Nasila się poczucie, że nie potrzebujemy kontaktów z innymi ludźmi. Zmniejsza się chęć do podejmowania bliższych relacji, również tych intymnych. Nierzadko dochodzi do nadużywania alkoholu, nikotyny, kofeiny i tabletek nasennych.
Stadium 4	Zaburzona proporcja między potrzebami wewnętrznymi a zewnętrznymi wymogami. Powstaje uczucie przymusu z jednoczesną utratą dużej ilości energii. Zaczynają się pojawiać niewłaściwe zachowania, takie jak: niepunktualność, mylenie terminów. Ważne – dostrzec swój udział w nasilającym się procesie utraty energii.
Stadium 5	Przewartościowanie. Zmienia się kolejność priorytetów, a kontakty społeczne są spostrzegane jako szczególnie obciążające. Ważne – reaktywować przyjaźnie.
Stadium 6	Uruchomienie mechanizmu obronnego – wyparcia w konfrontacji z pojawiającymi się problemami. Odizolowanie od otaczającego świata, który jest dezawuowany. Charakterystyczne przejawy: cynizm, agresywne deprecjonowanie rzeczywistości, ograniczona empatia. Pojawiają się dolegliwości fizyczne. Ważne – osoba potrzebuje pomocy specjalisty.
Stadium 7	Utrata perspektyw, nadziei na przyszłość. Człowiek ma poczucie automatyzacji własnych działań.
Stadium 8	Każdy przejaw zainteresowania świata zewnętrznego interpretowany jest jako atak.
Stadium 9	Utrata poczucia, że ma się własną osobowość. Człowiek funkcjonuje automatycznie.
Stadium 10	Pustka wewnętrzna. Ataki paniki, reakcje fobiczne, lęk przed innymi ludźmi.
Stadium 11	Depresja i rozpacz. Myśli samobójcze.
Stadium 12	Choroby serca, układu krwionośnego i pokarmowego.

Tab. 17.5. Stadia prowadzące do wypalenia zawodowego [Litzke, Schuh 2007]

do ciągłego życia w niepewności i z koniecznością sprawdzania swojej wartości. Z jednej strony uważają, że – ze względu na swoją wyjątkowość – są niezastąpione, z drugiej – czują się permanentnie wykorzystywane. Skupienie uwagi na ocenie z zewnątrz wiąże się z nadwrażliwością na negatywne komunikaty innych ludzi, słabą tolerancją niepowodzeń, jak również z niewspółmiernie dużymi oczekiwaniami wobec siebie i innych ludzi.

Katastroficzne myślenie

Katastroficzne myślenie, zwłaszcza gdy rzeczywistość nie pokrywa się z oczekiwaniami jednostki, często wiąże się z myśleniem typu: „tak powinno być”, „są pewne zasady”, „ludzie powinni”, a kiedy tak nie jest, wywołuje to frustrację, złość i poczucie, że coś z tym światem jest nie tak. Sztwywność w myśleniu sprowadza się do ciągłej walki z „odmiennością” w myśleniu i działaniu innych ludzi.

Nierealistyczne postrzeganie kontroli

Naturalnym zachowaniem człowieka jest planowanie swoich działań, tych bliskich i odległych, oraz dążenie do ich realizacji. Bez kontroli żylibyśmy w chaosie. Istotne jest jednak zdroworozsądkowe podejście do własnych działań, kiedy to zdajemy sobie sprawę, że nie wszystko można przewidzieć, że nie zawsze wystarczą dobre chęci, i w sytuacjach zaskakujących potrafimy szukać realnego rozwiązania, dostosowując własne możliwości do zmian życiowych. Otwartość na nowe okoliczności pozwala rozwijać umiejętności zaradcze człowieka, co skutkuje większą odpornością na okoliczności trudne. Problem zaczyna się, gdy człowiek potrzebuje kontrolować swój świat zawodowy i prywatny, nie tolerując nieprzewidywanych uwarunkowań. Czuje się wówczas zmęczony nieprzewidywalnością świata i wypracowuje w sobie poczucie bezradności, co skutkuje unikaniem za wszelką cenę sytuacji trudnych. Im bardziej jednak chce udowodnić, że nad wszystkim panuje, tym bardziej staje się agresywny i narzucający swój sposób postrzegania świata.

Branie na siebie zbyt wielu zobowiązań

Podejmowanie zbyt dużej liczby zobowiązań z poczuciem, że „jakoś na wszystko znajdzie się czas”. W rezultacie często brakuje owego czasu, a ciągła gonitwa, napięcie, niewywiązywanie się z podjętych zobowiązań wprowadza w życie jednostki stan permanentnego stresu. Bezrefleksyjne przyjmowanie na siebie zbyt wielu zadań często wynika z chęci bycia „osobą niezastąpioną”.

Nadmierna identyfikacja z problemami chorych

W warunkach choroby przewlekłej relacja lekarz–pacjent jest często długotrwała, naczyniona różnorodnością doświadczeń chorego i jego rodziny. Trudno w takiej sytuacji zupełnie zdystansować się od przeżyć pacjenta. Problem jednak zaczyna się w chwili, kiedy to one determinują życie lekarza i stają się powodem napięć i frustracji. Nierzadko potrzeba silnego przeżywania problemów innych ludzi wynika z chęci bycia potrzebnym,

skutecznym oraz ze zbyt dużej identyfikacji z problemem chorego, np. przez wyobrażanie sobie siebie lub osoby bliskiej w podobnej sytuacji jak pacjent. Nierzadko postawę taką prezentują również osoby samotne, z dużymi deficytami w życiu emocjonalnym, lub jednostki nieposiadające zdrowych granic osobistych, dzięki którym człowiek wyznacza sobie i innym przestrzeń fizyczną, emocjonalną i intelektualną, której nie należy przekraczać. Pacjenci i ich sprawy pozwalają takiej osobie wierzyć, że jest potrzebna, ma się o kogo martwić. Jednocześnie taki lekarz czuje się zmęczony i przytłoczony niemożnością rozwiązywania wziętych na siebie problemów chorych i ich rodzin.

Nadmierne obciążenie wynikające z podejmowania wielu prac w celu zarobkowym

Powiedzenie „apetyt rośnie w miarę jedzenia” ukazuje pułapkę stania się niewolnikiem swojego umysłu, który jak nałogowiec podpowiada: „jeszcze, jeszcze...”. Pracując od rana do wieczora, człowiek ulega iluzji, że tak musi być, że wszyscy tak robią, a więc jest to pewien standard życia. Potrzeba tłumaczenia sobie i innym własnych decyzji, zwłaszcza tych niekorzystnych, prowadzi do uruchamiania różnego rodzaju mechanizmów obronnych, np. racjonalizowania, dzięki którym za wszelką cenę dąży się do zachowania swojego punktu widzenia, nawet jeżeli w konsekwencji okaże się on niekorzystny. Trzeba dużej dojrzałości, aby umieć ograniczyć zakres aktywności, który wydaje się niemożliwy do zmiany.

Nieumiejętne radzenie sobie ze stresem

Nieumiejętne radzenie sobie ze stresem może prowadzić do depresji i pogorszenia kontaktów interpersonalnych w pracy i życiu osobistym. Nadmiar obciążających bodźców wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie psychofizyczne. Bez odpoczynku, odpowiedniego dystansu do spraw, które wypełniają nasze życie zawodowe i prywatne, oraz przyzwolenia na własną słabość wpadamy w pułapkę przekonań „muszę”, „powinnam”, „powinienem”, „nie ma na to rady”, „taki jest już świat...” itp. Tymczasem sposobów na redukcję stresu istnieje wiele:

- technika poznawczej restrukturyzacji, polegająca na identyfikowaniu i kwestionowaniu osobistych irracjonalnych przekonań [Ellis 1998];
- technika świadomego kontrolowania własnych myśli, zwłaszcza procesów oceniania i wartościowania, które siłą rzeczy stają się wyznacznikiem naszego sposobu myślenia i podejmowania działań;
- konstruktywna rozmowa z samym sobą, zawierająca elementy kontroli własnych dysfunkcyjnych zachowań;
- selektywne ignorowanie sytuacji, które nie wymagają naszego udziału;
- sport, kąpiel przy odprężającej muzyce, zmiana diety, wyjazd i wszystkie inne działania, dzięki którym nabieramy siły, zadowolenia i energii do pokonywania stojących przed nami zadań.

Problem nie leży więc w braku sposobów redukcji napięcia, lecz w nieumiejętnym gospodarowaniu osobistą energią życiową.

Zubożenie zainteresowań

Zubożenie zainteresowań wynika z podejmowania aktywności ograniczonych do problemów związanych z wykonywaną profesją. Z czasem praca staje się jedynym tematem, a czynności niespełniające kryterium przydatności zawodowej traktowane są jako zbędne, bezużyteczne, podczas gdy wokół toczy się życie [Fengler 2001]. Ograniczenie dopływu innych bodźców (sport, teatr, książka, spacer, spotkanie ze znajomymi itp.) prowadzi do frustracji, zmęczenia życiem wokół pracy, a w konsekwencji – do zubożenia sfery poznawczej. Człowiek traci elastyczność w myśleniu i działaniu.

Długotrwałe nakładanie się problemów zawodowych i osobistych

Obciążenie pracą nasila się w sytuacji, gdy dochodzi do głosu zmęczenie problemami osobistymi, np. nierozwiązane konflikty partnerskie, rozwód, choroba bliskiej osoby itp. Nagromadzone, nieredukowane napięcie prowadzi do wyczerpania emocjonalnego i wielu destrukcyjnych zachowań, jak ucieczka w jeszcze większą ilość pracy, nieadekwatne do sytuacji zachowania (tj. wybuchy gniewu wobec pacjentów czy kolegów z pracy), nadużywanie alkoholu lub innych używek.

Potrzeba niezdrowej rywalizacji

Potrzeba niezdrowej rywalizacji przejawia się w ciągłym wewnętrznym nakazie dążenia do podwyższania kwalifikacji zawodowych i zdobywania tytułów. W konsekwencji człowiek nie odczuwa zadowolenia z tego, co już uzyskał, i stawia sobie coraz wyższe wymagania, czujnie obserwując, czy ktoś z jego środowiska nie osiąga więcej niż on. Takie zachowania wynikają najczęściej z obniżonego poczucia wartości, a w następstwie tego – z przymusu sprawdzania siebie na tle innych ludzi.

Brak umiejętności interpersonalnych

Są to te umiejętności, które obejmują m.in. łatwość komunikowania się, wspólnego dążenia do celu, współpracy z ludźmi z wielu środowisk i o różnym wykształceniu. W pracy lekarza umiejętność komunikowania się stanowi bardzo istotny element budowania relacji z pacjentem i jego rodziną. Poprawna komunikacja to umiejętne rozpoznanie, z jakim pacjentem się rozmawia (wiek, słownictwo, wykształcenie, etap choroby, emocjonalność), aktywne słuchanie, odpowiedni dobór słów, empatia, komunikacja niewerbalna. Nie mniej ważnym aspektem poprawnej komunikacji jest świadomość samego siebie, poczucie własnej wartości, niekoniecznie tego, co prezentuje się jako „ja” publiczne, ale wszystkich tych bolesnych aspektów ego, które w zetknięciu z krytyką ze strony pacjenta, jego bliskich lub innych osób powodują wybuchy niekontrolowanej złości, wyznaczanie niezdrowego dystansu w relacji z drugą osobą i pamiętliwość. Inne równie ważne zmienne, decydujące o zdrowej komunikacji, to: świadomość nawyków komunikacyjnych, stanów emocjonalnych, zwłaszcza tych sytuacyjnych (np. rozdrażnienia, wybuchowości), sympatii, jak i antypatii. Problem zaczyna się wówczas, gdy ignoruje się wymienione zasady i – zamiast modelować przebieg rozmowy – ulega się modelowaniu rozmówcy.

Deformacja osobowości

Deformacja osobowości bywa „[...] rozumiana jako niepożądana konsekwencja wykonywania zawodu, określająca wszelkie niekorzystne zmiany osobowości, nieprawidłowości rozwoju, poczucie zmęczenia, wypalenia, usztywnienia, dezorientacji, alienacji, utratę poczucia rzeczywistości i prawidłowej oceny oraz przekłamania w odbiorze własnych przeżyć, sądów, które występują w przebiegu pracy zawodowej i są przez nią warunkowane” [Fengler 2001]. Jak wynika z cytowanej definicji, powtarzanie pewnych zachowań z czasem może stać się częścią repertuaru naszego myślenia i działania (patrz. tab. 17.9). Niepostrzeżenie dla jednostki zachodzą utrwalone zmiany poznawczo-emocjonalne. Fengler podkreśla, że pierwsze zmiany osobowości u osoby, która najczęściej nie jest tego świadoma, zauważają bliscy (rodzina, koledzy, odbiorcy jej pracy) [Fengler 2001]. To oni zaczynają dostrzegać, a nawet głośno werbalizują spostrzeżenia co do zmiany w zachowaniu, przejawiające się w postaci skostnienia niektórych poglądów i sformułowań, nieadekwatnych reakcji, powtarzającego się braku tolerancji itp.

INNE CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE WYPALENIU ZAWODOWEMU

Wśród czynników sprzyjających wypaleniu Sęk wymienia ponadto [Sęk 2007]:

- poziom przeżywanego stresu,
- ocenę sytuacji w kategoriach zagrożenia,
- mechanizmy unikania trudności,
- nieracjonalne przekonanie o roli zawodowej.

Warto wspomnieć także o przyczynach instytucjonalnych: złe warunki socjalne, niskie wynagrodzenie, mobbing, brak wsparcia w zespole, biurokracja, naciski administracyjne, konflikt wartości pomiędzy wyznawanymi przez jednostkę normami a wymogami natury organizacyjnej [Sęk 2007].

Schaarschmidt i Fischer wyodrębnili tzw. **worzec zachowań i przeżyć związanych z pracą** [1996, cyt. za: Rogińska, Gaida 2001]. Jego celem było wyjaśnienie, w jaki sposób jednostka potrafi ustosunkować się do wymagań, które są jej stawiane w wykonywanej przez nią pracy. Autorzy wyróżnili trzy podstawowe sfery funkcjonowania pracownika, mające wpływ na zachowania i przeżycia związane z pracą:

- zaangażowanie zawodowe,
- odporność psychiczna,
- strategie rozwiązywania sytuacji trudnych oraz emocjonalny stosunek do pracy.

Analiza nasilenia tych wymiarów i ich wpływu na zawodowe funkcjonowanie jednostki pozwoliła na wyodrębnienie czterech stałych wzorców zachowań i przeżyć w pracy: tych, które niekorzystnie oddziałują na funkcjonowanie jednostki, i tych, dzięki którym funkcjonuje ona zdrowo. Dwa typy zachowania niekorzystnego dla funkcjonowania w miejscu pracy to: typ ryzyka – nadmiernie obciążony, oraz typ wypalony. Jednostkę o typie zachowania „nadmiernie obciążony” charakteryzuje niezadowolony z życia i wynikający z tego duże natężenie negatywnych emocji oraz poczucie braku wsparcia

społecznego. Osoby takie mają nierealne oczekiwania względem stosunku między wkładanym zaangażowaniem w wykonywaną pracę a oczekiwanym wynagrodzeniem za nią, co nierzadko przejawia się w chorobach psychosomatycznych [Andruszkiewicz, Basińska 2006]. Typ wypalony odpowiada jednostce, którą charakteryzuje zmniejszona odporność na stres, ograniczona zdolność do dystansowania się, wycofywanie się z sytuacji trudnych oraz bardzo niskie parametry równowagi wewnętrznej. Jednostki takie nie potrafią korzystać z wolnego czasu i żyją w ciągłym napięciu emocjonalnym [Rogińska, Gaida 2001].

Najczęstsze objawy wypalenia zawodowego

Fizyczne znużenie; zaburzenia somatyczne i czynnościowe, m.in. bóle głowy, kręgosłupa, problemy gastryczne, nawracające przeziębienia, problemy ze snem

Wybuchy gniewu i irytacja; bagatelizowanie lub nadmierne przeżywanie problemów

Okres beczynności w pracy; narastające poczucie niezrozumienia przez współpracowników i bliskich

Inicjowanie konfliktów w pracy i domu; ucieczka przed decyzjami w pracy i życiu osobistym

Brak poczucia identyfikacji z miejscem pracy

Wyczerpanie emocjonalne i psychofizyczne

Depersonalizacja pacjentów

Zmniejszona satysfakcja zawodowa

Nadmierne spożywanie alkoholu, papierosy, narkotyki; brak poczucia identyfikacji z zawodem; depresja

Tab. 17.6. Najczęstsze objawy wypalenia zawodowego [Sęk 2004, 2007, Fengler 2001]

WYBRANE CECHY OSOBOWOŚCI I SPOSOBY RADZENIA SOBIE ZE STRESEM

Tucholska na podstawie badań empirycznych stwierdziła, że wypalenie zawodowe jest wypadkową zmiennych podmiotowych [Tucholska 1999]. Zawierają się w tym: kompetencje interpersonalne jednostki, jej umiejętności zaradcze, wyrażające się w zdolności do utrzymywania w stanie równowagi zachowań impulsywnych oraz korzystania z adekwatnych zasobów zaradczych, dopasowanych do sytuacji i swoich realnych możliwości, a także umiejętności redukcji stresu. Sęk podkreśla, że głównym czynnikiem sprawczym wypalenia jest zgeneralizowane doświadczenie niepowodzenia w zmaganiu się ze stresem i powstanie przekonania o niemożności skutecznego radzenia sobie z trudno-

ściami, uciążliwościami, konfliktami i frustracjami związanymi z życiem zawodowym [Sęk 2007]. Autorka wskazuje na ogromne znaczenie cech osobowości w dokonywaniu wyborów środków zaradczych w sytuacji stresu. I choć osobowości nie można zmienić, to świadomość uwarunkowań osobowościowych może prowadzić do pracy nad modyfikacją zachowań.

To, w jaki sposób dany człowiek zareaguje na zaistniały stresor, dominująco wpływa na jego kondycję psychofizyczną. Wśród najbardziej znanych teorii dotyczących radzenia sobie ze stresem warto wymienić koncepcję Endler i Parkera, którzy – nawiązując do teorii Lazarusa i Folkmana – wyodrębnili trzy jego style (tab. 17.7).

Skoncentrowany na zadaniu. Osoby uzyskujące wysokie wyniki w tej skali mają tendencję w sytuacjach stresowych do podejmowania wysiłków zmierzających do rozwiązania problemu przez poznawcze przekształcenie lub próby zmiany sytuacji. Główny nacisk położony jest na zadanie lub planowanie rozwiązania problemu

Skoncentrowany na emocjach. Styl ten charakterystyczny jest dla osób, które w sytuacjach stresowych mają tendencję do koncentracji na sobie, na własnych przeżyciach emocjonalnych, takich jak: złość, poczucie winy, napięcie. Osoby te mają także tendencję do myślenia życzeniowego i fantazjowania. Działania takie mają na celu zmniejszenie napięcia emocjonalnego związanego z sytuacją stresową. Czasami jednak mogą powiększać poczucie stresu, powodować wzrost napięcia lub przygnębienie

Skoncentrowany na unikaniu. Osoby charakteryzujące się tym stylem w sytuacjach stresowych wykazują tendencję do wystrzegania się myślenia, przeżywania i doświadczania tych sytuacji.

Tab. 17.7. Style radzenia sobie ze stresem [Endler, Parker 1990]

Schwarzer i Taubert – określając sposoby radzenia sobie – uwzględnili czas wystąpienia stresującego wydarzenia i wyróżnili cztery rodzaje strategii podejmowanych w sytuacji stresu; są to zachowania:

- reaktywne, które mają na celu kompensację doznanej krzywdy lub straty;
- antycypacyjne, ukierunkowane na wydarzenie, które ma nastąpić w niedalekiej przyszłości;
- prewencyjne, związane z gromadzeniem zasobów pozwalających na zmniejszenie skutków przyszłych wydarzeń stresowych;
- proaktywne, powiązane z przyszłymi wyzwaniem i polegające na gromadzeniu zasobów ułatwiających wykorzystanie przyszłych szans; jednostka działa poprzez poczucie własnej skuteczności.

Szczególną rolę w procesie radzenia sobie ze stresem przypisuje się strategiom prewencyjnym i proaktywnym. W tym ostatnim wypadku ważne jest rozpoznanie potencjalnych stresorów, ocena ich znaczenia, podejmowanie wstępnych wysiłków, jak również informacje zwrotne dotyczące czynionych wysiłków. Osoby o nastawieniu proaktywnym – dzięki silnie rozwiniętemu poczuciu własnej skuteczności – dążą do osiągnięcia

wysokich standardów oraz ulepszania własnego życia (tab. 17.8) [Schwarzer, Taubert 1999, cyt. za: Ogińska-Bulik, Juczyński 2008].

Stadium	Opis
Stadium 1	akumulacja zasobów, czyli gromadzenie zasobów, zanim pojawi się stresor
Stadium 2	rozpoznawanie – umiejętność identyfikowania stresora i kierowania uwagi na potencjalnie zagrażające aspekty środowiska
Stadium 3	ocena wstępna sygnałów ostrzegawczych – czy są one zagrażające dla jednostki i w jakim kierunku mogą się rozwinąć
Stadium 4	wstępne wysiłki poradzenia sobie z problemem, poprzedzone rozpoznanie sygnałów i zainicjowaniem oceny; działania są skierowane na rozwiązanie problemu, a nie na ucieczkę lub unikanie problemu; takie działania wymagają od jednostki posiadania konkretnych umiejętności: tworzenia planów działania, poszukiwania informacji i podejmowania konkretnych działań
Stadium 5	wydobywanie i wykorzystywanie informacji zwrotnych dotyczących danego zdarzenia dla mających nastąpić, a więc przyszłych zdarzeń

Tab. 17.8. Proaktywne sposoby radzenia sobie ze stresem [Anspinwall, Taylor 1997]

Wśród wielu zmiennych przyczyn, które mogą predysponować człowieka do określonych reakcji na stres, warto się na chwilę zatrzymać na cechach osobowości. Odgrywają one istotną rolę w adaptacji jednostki do sytuacji. Mają również wpływ na wybór zawodu i stopień doświadczanej satysfakcji [Pervin 2002]. W chwili obecnej najbardziej popularną i stosowaną teorią określającą typy osobowości predysponujące do określonych sposobów reagowania na stres jest tzw. pięcioczynnikowy model osobowości Costy i McCrae, znany jako **wielka piątka**. W modelu tym wyróżnia się pięć głównych cech osobowości człowieka: **neurotyczność**, **ekstrawersję**, **otwartość na doświadczenia**, **ugodowość** i **sumienność**. Autorzy definiują cechy jako „[...] wymiar różnic indywidualnych pod względem tendencji do wykazywania spójnych wzorców w zakresie myślenia, uczuć i działań” [McCrae, Costa 2005]. Autorzy podkreślają, że w im większym stopniu człowiek wykazuje daną cechę, tym większe jest prawdopodobieństwo, że przejawia zachowanie, do którego dana cecha predysponuje. Podkreślają także, że należy odróżnić cechy od zwykłych nawyków. Cechy to dyspozycje znajdujące swój wyraz w różnorodnych działaniach, natomiast nawyki mają charakter wyuczonych, bezmyślnych, mechanicznych zachowań. Cecha wskazuje na motywację, style oraz inne aspekty spójności w życiu człowieka. Aby jednak móc mówić o spójnych wzorcach określonych cech, niezbędna jest obserwacja zarówno w czasie, jak i transsytuacyjnie. Oznacza to, że cechy należy również odróżnić od przemijających nastrojów, przejściowych stanów umysłu lub skutków tymczasowego stresu. Ponadto ci sami autorzy wyrażają opinię, że choć zachowania zaradcze człowieka są uwarunkowane wieloma zmiennymi, to jednak

cechy osobowości wykazują stałość w różnych sytuacjach. Zasadność takich oczekiwań została potwierdzona poprzez badania nad neurotyzmem.

Neurotyczność odzwierciedla brak zrównoważenia emocjonalnego i jest rozumiana jako podatność jednostki na doświadczanie negatywnych stanów emocjonalnych [Ogińska-Bulik, Juczyński 2008]. Wymienia się sześć składników neurotyczności: lęk, agresywność, depresyjność, nadmierny samokrytycyzm, impulsywność oraz nadwrażliwość [McCrae, Costa 2005]. Neurotyczność związana jest ze względnie rzadszym stosowaniem strategii zorientowanych na problem, rzadszym stosowaniem strategii poszukiwania wsparcia społecznego, natomiast częstszym stosowaniem strategii myślenia życzeniowego i unikania [Costa i wsp. 1996]. Osoby neurotyczne, o wysokim poziomie lęku, są bardzo nerwowe i spięte, zwłaszcza w kontaktach z innymi ludźmi, oraz mają skłonności do zamartwiania się niejako na zapas. Jednostki neurotyczne o wrogim usposobieniu łatwo wpadają w gniew. Są trudne i nieprzyjemne w kontaktach z ludźmi. Natomiast te o usposobieniu depresyjnym mają skłonność do przeżywania smutku, czują się winne i mało wartościowe. Z kolei osoby nadmiernie samokrytyczne czują się gorsze od innych i odczuwają silne uczucie wstydu, zażenowania oraz nie radzą sobie z krytyką pod swoim adresem. Impulsywność i nadwrażliwość to składniki neurotyczności, które przejawiają się bardziej w zachowaniu jednostki niż w sferze emocji. Jednostka impulsywna ulega swoim pokusom i zachciankom, natomiast jednostka nadwrażliwa szybko się załamuje, ulega panice i nie radzi sobie ze stresem. McWilliams, Cox i Enns uważają natomiast, że neurotyczność wykazuje silne dodatnie korelacje ze stylem radzenia sobie zorientowanym na emocje, co wiąże się z większym nasileniem depresji [McWilliams i wsp. 2003, cyt. za: Janowski 2006]. Inne wyniki badań Costy i McCrae wykazały, że neurotyczność skorelowana jest z wieloma nieskutecznymi mechanizmami zaradczymi, takimi jak: wrogość, samoobwinianie, uciekanie w fantazję, wycofanie i niezdeterminowanie [Costa i wsp. 1996]. Osoby neurotyczne wykazują skłonność do wyolbrzymiania lub bagatelizowania przeżywanych problemów. Na ogół jednak doświadczają więcej negatywnych dolegliwości fizycznych i nieprzyjemnych objawów związanych z samopoczuciem i jakością życia [Ogińska-Bulik, Juczyński 2008]. Podsumowując, można powiedzieć, że osoby o wysokim poziomie neurotyczności wykazują tendencję do zamartwiania się, a w obliczu bodźców stresogennych szybko się zniechęcają i załamują.

Ekstrawersja charakteryzuje się racjonalnym sposobem radzenia sobie, pozytywnym myśleniem i poszukiwaniem wsparcia społecznego. McCrae i Costa wymieniają składniki ekstrawersji i dzielą je na: **instrumentalne** (serdeczność, towarzyskość, asertywność) oraz trzy **cechy temperamentalne** (aktywność, poszukiwanie doznań i pozytywna emocjonalność) [McCrae, Costa 2005]. Osoby ekstrawertyczne są optymistycznie nastawione do życia, charakteryzuje je towarzyskość, przyjacielskość, skłonność do zabawy i poszukiwanie stymulacji. Osoby o wysokim stopniu ekstrawersji wykazują tendencję do oceny sytuacji stresowej bardziej w kategoriach wyzwania niż zagrożenia. Ekstrawersja wiąże się z radzeniem sobie zorientowanym na problem. Przeciwnieństwem są osoby introwertyczne, które w kontaktach z ludźmi wykazują rezerwę, pesymistyczne nastawienie do życia, nieśmiałość i preferencję do życia w samotności. Pozostałe wymiary pięcioczynnikowego modelu osobowości zostały w znacznie mniejszym stopniu zbadane pod kątem radzenia sobie.

Otwartość na doświadczenia wiąże się ze skłonnością jednostki do poszukiwania i pozytywnego wartościowania doświadczeń w życiu. Osoby otwarte cechuje ciekawość poznawcza i tolerancja. Doświadczają one swoich uczuć, są gotowe rozważyć różne możliwości rozwiązań i przyznać, że to, co właściwe czy niewłaściwe dla jednej osoby, może

nie mieć zastosowania w innych okolicznościach. Osoby o wysokim poziomie otwartości na doświadczenie częściej posługują się humorem, rzadziej odnoszą się do wiary, ale także częściej nadużywają substancji chemicznych [Costa i wsp. 1996]. Otwartość do działania jest przeciwieństwem sztywności.

Ugodowość jest wymiarem charakteryzującym osoby ufne, przekonane, że inni ludzie są dobrzy, i rzadko podejrzewające innych o ukryte intencje. Bezinteresowność osób ugodowych przejawia się w ich taktownym zachowaniu i altruizmie. Są to ludzie potulni i często zdani na innych (ustępliwi) [McCrae, Costa 2005]. Ugodowość jest związana z harmonijnym i konstruktywnym radzeniem sobie [Jensen-Cambell, Gleason i wsp. 2003, cyt. za: Janowski 2006]. Osoby o niskim poziomie ugodowości charakteryzują się zachowaniami egocentrycznymi i rywalizującymi oraz sceptycznym nastawieniem do świata i ludzi [Costa i wsp. 1980, Zawadzki i wsp. 1998, cyt. za: Ogińska-Bulik, Juczyński 2008].

Sumiennność odnosi się do stopnia wytrwałości i motywacji jednostki w działaniach zorientowanych na cel. Osoby sumienne są racjonalne, a ich sukces zależy częściowo od stopnia zorganizowania i skłonności do utrzymania porządku. Są obowiązkowi, rozważni, zdyscyplinowani i perfekcyjni. Wiebe i Christensen wskazują, że sumiennność jest pozytywnie związana z zachowaniami prozdrowotnymi i stosowaniem się do zaleceń lekarskich. Osoby o niskim poziomie sumienności w konfrontacji z sytuacją trudną wykazują brak chęci do efektywnego radzenia sobie, preferując żarty, wymówki i beztroskie zachowania [za: Costa i wsp. 1996].

Pośród przedstawionych pięciu wymiarów szczególnie neurotyczności i ugodowości przypisuje się wyraźne powiązanie z zaburzeniami i chorobami. Pozostałe, tj. ekstrawersja i sumiennność, i w nieco mniejszym stopniu otwartość na doświadczenia traktowane są raczej jako sprzyjające zdrowiu [Costa i wsp. 1996]. Badania wykazują, że osoby o niskim poziomie sumienności i wysokim poziomie neurotyczności dostrzegają mniejsze możliwości rozwoju zawodowego [Colbert i wsp. 2004]. Natomiast brak poczucia wsparcia w miejscu pracy – zarówno ze strony współpracowników, jak i organizacji pracy – oraz zaburzone relacje interpersonalne w środowisku pracy są silnie skorelowane z osobami o niskim poziomie ugodowości [Costa i wsp. 1996]. Cechy osobowości mają nie tylko wpływ na zadowolenie z wykonywanej pracy, ale są również predyktorem osiągnięć zawodowych. Osoby o wysokim poziomie sumienności, a pozbawione wrażliwości interpersonalnej często nie są efektywnymi pracownikami. Natomiast wysoki poziom ugodowości w połączeniu z wysokim poziomem sumienności wpływa pozytywnie na funkcjonowanie w pracy, zwłaszcza wymagającej kontaktów interpersonalnych [Costa i wsp. 1996].

Ważną rolę w radzeniu sobie ze stresem odgrywa również **optymizm**. Optymiści wykazują ogólnie pozytywne oczekiwania co do przyszłości i nawet gdy napotykają na przeszkody, potrafią dążyć do realizacji celów. Do najbardziej znanych teorii usiłujących wyjaśnić etiologię optymizmu zalicza się teorię inklinacji pozytywnej Czapińskiego i teorię wyjaśniania przyczyn Seligmmana.

Teoria inklinacji pozytywnej Czapińskiego (1985) głosi, że doświadczenia ludzi wartościowane jako pozytywne przeważają nad wartościowanymi negatywnie [cyt. za: Ogińska-Bulik, Juczyński 2008]. Stach uważa, że czynnikiem, który modyfikuje wpływ doświadczeń życiowych na nastawienie wartościujące, jest poczucie osobistego sprawstwa i kontrola jednostki nad przebiegiem zdarzeń. Inklinacja pozytywna nie zależy więc od tego, czy doświadczamy więcej dobra niż zła, ale przede wszystkim od przekonania

o możliwości osobistej kontroli nad zdarzeniami. Już samo przekonanie o możliwości jej sprawowania sprzyja inklinacji pozytywnej.

Teoria wyjaśniania przyczyn Seligmiana (1995) zakłada, że styl wyjaśniania zdarzeń decyduje o tym, czy ktoś jest optymistą, czy pesymistą [cyt. za: Ogińska-Bulik, Juczyński 2008]. Optymista charakteryzuje się optymistycznym stylem wyjaśnienia doświadczeń, natomiast pesymista reaguje na zdarzenia wyuczoną bezradnością. Ta ostatnia występuje u osoby, która – podejmując działania w celu sprawowania kontroli nad wydarzeniami – doświadcza powtarzalnych niepowodzeń, które powodują, że z czasem, zanim jednostka podejmie działania, już oczekuje niepowodzenia. Wywołuje to deficyty, które odnoszą się do trzech aspektów funkcjonowania człowieka:

- poznawczego – związanego z przekonaniem, że podejmowane działania ukierunkowane na wyeliminowanie bodźców awersyjnych nie będą skuteczne;
- motywacyjnego – odnoszącego się do osłabienia motywacji do przeciwdziałania skutkom działania bodźców awersyjnych;
- zaniku motywacji do zmiany sposobów działania ze skłonnością do odczuwania leku, przygnębienia, depresji.

Natomiast zdaniem Kobasy (1979) osoby, które posiadają szczególnie korzystny zestaw cech osobowościowych, tzw. osobowość odporną, są lepiej przygotowane do radzenia sobie ze stresem [cyt. za: Kosslyn, Rosenberg 2006]. Wśród cech, które składają się na osobowość odporną, autorka wymienia: **silne zaangażowanie we własny rozwój, poczucie kontroli nad tym, co mi się przytrafia, skłonność do traktowania życiowych wzlotów i upadków jako wyzwań i okazji do uczenia się**. Na podstawie przeprowadzonych badań autorka ustaliła, że osoby, które doświadczają silnego stresu i zapadają na choroby, różnią się w zakresie cech osobowości odpornej od osób doświadczających silnego stresu, lecz niezapadających na choroby. Badani, którzy nie chorowali, charakteryzowali się niższym nihilizmem, wewnętrzną lokalizacją kontroli, wyższym poczuciem sprawstwa, mniejszym poczuciem alienacji, większym aktywnym zaangażowaniem i większą potrzebą przygód [Ogińska-Bulik, Juczyński 2008].

W literaturze przedmiotu znajdziemy również inne zmienne osobowościowe, które mogą predysponować człowieka do lepszego radzenia sobie ze stresem, a jest wśród nich m.in. wymiar wyparcia lub uwrażliwienia. Osoby wypierające korzystają nawykowo z unikowych strategii radzenia sobie ze stresem. Nie przyjmują informacji związanych z lękiem, bagatelizują sygnały świadczące o zagrożeniu, tłumią niepokojące myśli. Natomiast osoby, którym bliższy był wymiar uwrażliwienia, nawykowo koncentrują się na sytuacji stresowej, nierzadko przeszacowują zagrożenie i w konsekwencji rozpamiętują i zamartwiają się danym problemem. Badania wykazały, że osoby wypierające miały więcej problemów psychicznych i fizycznych [Jammer 1988, Levy 1985, Shea, 1993, cyt. za: Kosslyn, Rosenberg 2006].

W percepcji stresu ważną rolę odgrywają wysoka samoocena i poczucie umiejscowienia kontroli [Terelak 2008]. Szmigielska wskazuje, że osoby o poczuciu wewnętrznej kontroli wzmocnień – w porównaniu z osobami o poczuciu kontroli zewnętrznej – mają większą pewność siebie, bardziej mogą liczyć na własne siły. Prezentują także większą ambicję, tolerancję, wnikliwość, odpowiedzialność, sumienność i przedsiębiorczość, dzięki którym lepiej przystosowują się do otoczenia.

Gałdowa (1999) wskazuje, że jednostka o wewnętrznej kontroli jest bardziej samodzielna i skuteczniej działa w sytuacjach trudnych. Osoby takie aktywnie poszukują informacji potrzebnych do rozwiązania problemu oraz sprawnie wykorzystują wcześniej

zdobytą wiedzę. Osoby o zewnętrznej kontroli wynik działania spostrzegają jako rezultat szczęścia, przypadku, przeznaczenia lub jako sferę znajdującą się pod kontrolą innych [cyt. za: Sokołowska 1993].

Unikanie spotkań z pacjentem, deprecjonowanie własnych działań, które mają pomóc pacjentowi
Obwinianie chorych o brak współpracy
Obiecywanie „cudu” wyzdrowienia lub niedocenianie szans na wyzdrowienie
Unikanie rozmów o sferze emocjonalnej chorego, ignorowanie jego potrzeb

Tab. 17.9. Wybrane zachowania wobec pacjenta wynikające z nadmiernego obciążenia emocjonalnego lekarza [Kępler 1990, Fengler 2001]

PRZECIWDZIAŁANIE WYPALENIU ZAWODOWEMU

Podstawą przeciwdziałania procesowi wypalenia jest dojrzała świadomość własnych zasobów i deficytów w reagowaniu na sytuacje trudne. Umiejętność odczytywania objawów zwiastujących problem, np. przemęczenia, narastającej niechęci w stosunku do odbiorców wykonywanej pracy, problemów w środowisku zawodowym i osobistym. Niepokoić powinna postawa wypierająca, racjonalizująca problem. W konsekwencji prowadzi ona do sytuacji, kiedy „budzimy” się poważnie zagrożeni. Co jednak możemy zrobić dla siebie, aby nie pozwolić rozkręcić się spirali samozniszczenia?

Po pierwsze, realnie ustalić swoje priorytety zawodowe i osobiste. Podstawą dobrego funkcjonowania jest takie zagospodarowanie terminarza, aby zostawić sobie bufor wolnego czasu na tzw. sytuacje nieprzewidziane. Ponadto niezbędnym elementem prawidłowego planowania jest czas przeznaczony na życie prywatne i zasłużony odpoczynek [Litzke, Schuh 2007].

Po drugie, odzyskać kontrolę nad swoim rozkładem dnia. Wiąże się to z odpowiedzeniem sobie na pytania: „co dla mnie jest ważne?”, „czego potrzebuję?”, „z czym nie dam już rady?”. I tu uwaga! Nasz umysł z łatwością przekona nas, że nie ma wyboru, że takie jest życie, że kredyt, obowiązki itp. Dlatego pamiętajmy, że zmiana własnych nawyków, szczególnie tych wypracowanych przez lata, wymaga naszej uwagi. „[...] Tylko osoba, która zainwestuje czas w przemyślenie oraz korektę swoich małych i dużych celów zawodowych i życiowych, nie pozostawia swojego życiorysu w rękach innych, otrzymując dzięki temu prawo do kształtowania własnego życia. [...] Osoby, które sądzą, że zmuszając się permanentnie do spektakularnych osiągnięć, przekonają swoich przełożonych lub kolegów o swojej wartości i w ten sposób zyskają szacunek i uznanie, oddają kontrolę nad swymi osiągnięciami zawodowymi, a tym samym nad swą satysfakcją życiową, w ręce osób trzecich [Litzke, Schuh 2007, s. 178].

Po trzecie, umiejętnie odmawiać. Asertywność to styl komunikacji, którym można się posłużyć w każdej życiowej sytuacji. Pierwszym krokiem na drodze do asertywnego zachowania jest umiejętność identyfikowania własnych emocji i przyznania się do tego,

co czujemy w stosunku do ludzi i sytuacji. Aby komunikować, co nam się podoba lub nie, należy dać sobie i innym prawo do bycia asertywnym. Zachowanie asertywne to bezpośrednie, uczciwe i stanowcze wyrażanie wobec drugiej osoby swoich uczuć, opinii i postaw, przy jednoczesnym respektowaniu jej praw do innego sposobu widzenia świata. Asertywność opiera się na założeniu, że każdy człowiek ma swoje prawa, potrzeby, możliwości, ograniczenia i – choć się z nimi czasem nie zgadzamy – to jednak wymagają one szacunku. Herbert Fensterheim i wsp. (1999) zaproponowali pięć praw człowieka, dzięki którym możemy dać sobie i innym przyzwolenie indywidualnej interpretacji świata i zachodzących w nim zjawisk.

- Masz prawo do robienia tego, co chcesz, dopóty, dopóki nie rani to kogoś innego.
- Masz prawo do zachowania swojej godności poprzez asertywne zachowanie – nawet jeśli rani to kogoś innego – dopóty, dopóki twoje intencje nie są agresywne, lecz asertywne.
- Masz prawo do przedstawiania innym swoich próśb dopóty, dopóki uznajesz, że druga osoba ma prawo odmówić.
- Istnieją takie sytuacje między ludźmi, w których prawa nie są oczywiste; zawsze jednak masz prawo do przedyskutowania tej sprawy z drugą osobą i udzielenia jej wyjaśnień.
- Masz prawo do korzystania ze swoich praw, a jeśli z nich nie korzystasz, to godzisz się na odebranie ich sobie.

Chcąc być asertywnym, trzeba pamiętać, że zbyt często asertywne zachowanie jest mylone z agresywnym mówieniem „nie”! Jesteśmy agresywni, kiedy na siłę chcemy udowodnić rozmówcy, że nie ma racji albo że – rozmawiając z nami – powinien przyjąć nasze standardy w myśleniu i werbalizowaniu swoich poglądów. Jesteśmy agresywni, kiedy nie potrafimy przyjąć zwrotnych komunikatów o nas samych i – chcąc udowodnić swoje racje – przybieramy postawę karzącego rodzica. Jesteśmy agresywni, kiedy sytuacja wymyka się nam spod kontroli. Jesteśmy agresywni, kiedy pozycjonujemy siebie jako osobę lepszą lub gorszą od naszego rozmówcy. Chcąc być asertywnym, trzeba: identyfikować problem, zdecydować, czego się chce, ocenić, czy jest to uczciwe, wyraźnie formułować swoje potrzeby, wypowiadać i przyjmować uczciwą krytykę [Lindeenfield 1994]. Ważnymi aspektami asertywnego przekazu myśli są: dobór odpowiednich słów, tembr głosu, mowa ciała. Musimy pamiętać, że ludzie obawiają się krytyki, odrzucenia, podważenia ich intencji, dlatego – przedstawiając swoje argumenty – warto uprzedzić rozmówcę o własnych intencjach, np.: „Nie chciałbym, aby państwo mnie źle zrozumieli, ale moim zdaniem...”, „Nie chcę, aby to, co powiem, zabrzmiało w sposób pouczający, ale byłoby dobrze, gdyby pani...”, „Rozumiem państwa oczekiwania, ale byłbym nieuczciwy, gdybym udawał przed państwem, że mogę je spełnić”, „To nie jest moja zła wola, ale nie mogę się zgodzić na...”. Tembr głosu ujawni nasz tok myślenia. Jeżeli co innego myślimy, a co innego mówimy, zdradzi nas głos.

Być asertywnym to również umiejętnie porządkować relacje z drugim człowiekiem: „Uporządkujmy naszą rozmowę...”, „Proszę zobaczyć, co się dzieje. Poruszamy tyle tematów, że zaraz zgubimy główny wątek naszej rozmowy. Wróćmy, proszę, do...”.

Po czwarte, robić przerwy. Zaproponujmy krótkie przerwy na kawę czy śniadanie, a także dłuższe, np. wolny weekend spędzony tak, jak chcemy. Przerwy pomagają odzyskać równowagę psychiczną, co pozwala zatrzymać się na chwilę i zastanowić nad tym, co obecnie się dzieje, a także nadać właściwą strukturę swojej codzienności zawodowej [Litzke, Schuh 2007].

Po piąte, zadbać o swoje ciało. Uprawiaj aktywność fizyczną, naucz się relaksować.

Po szóste, otaczać się ludźmi o pogodnym usposobieniu. Częste przebywanie z ludźmi, którzy wprowadzają nastrój napięcia, przygnębienia, niepokoju o przyszłość, siłą rzeczy wpływa na nasz nastrój, a z czasem kształtuje nawyki pesymistycznego odbioru świata.

Po siódme, postawić na umiejętności komunikowania się. Kiedy używamy terminu komunikacja interpersonalna, mamy na myśli „kontakt pomiędzy osobami”, ale zbyt często zapominamy, że ludzie są wyjątkowi, niemierzalni i ciągle dokonują własnych wyborów. Dlatego też kontakt pomiędzy osobami polega na wzajemności i współpracy, nawet jeżeli jest to kontakt trudny. Ważne, aby nie odczytywać intencji drugiego człowieka jako ataku, a nawet jeżeli tak jest, to umieć skorzystać z takich umiejętności komunikacyjnych, jak zasady asertywności, które pozwolą lekarzowi przyjąć rolę osoby modelującej rozmowę. Osoba modelująca (nie mylić z manipulującą) nie traktuje rozmówcy z niepokojem i gotowością do ciągłej obrony, ale w sposób dojrzały ocenia swój i rozmówcy stan emocjonalny i – nie rozdrażniając – stawia granice, np.: „Rozumiem, że państwo są bardzo zdenerwowani, ale jeżeli nie uporządkujemy naszej rozmowy i nie wprowadzimy więcej spokoju, to za chwilę nie będziemy się wzajemnie słyszeć, a przecież spotkaliśmy się w celu omówienia...”. Udowadnianie na siłę, jak powinno być, jak dana osoba ma się zachowywać, myśleć itp., wzbudza jedynie agresję i buduje niezdrowy dystans. Oddanie człowiekowi prawa do indywidualności nie oznacza godzenia się z jego oczekiwaniami wobec naszej osoby [Stewart 2007, Morreale i wsp. 2008, Mattew i wsp. 2002]. Podstawowe blokady komunikacyjne to: brak kontaktu wzrokowego, ostry ton, nerwowe spoglądanie na zegarek (wynikające z nieumiejętności uporządkowania rozmowy w odpowiednim momencie), krytykowanie, nadawanie etykiety (choleryk, flegmatyk, pieniacz itp.). Nadana etykieta działa jak filtr, przez który oceniamy zachowanie chorego, i nawet jeżeli zachowanie było incydentalne, to nasze nastawienie będzie zgeneralizowane. Wypowiadanie zaleceń w tonie rozkazu, moralizowanie, np. „Dłużej pani nie mogła zwlekać?”, udzielanie rad, które niekoniecznie są dobre lub możliwe do zastosowania przez chorego, ignorowanie jego emocji, np. „No niestety, tak jest w przypadku wszystkich chorych”, czy uspokajanie na siłę: „Wszystko się jakoś ułoży” [Stewart 2007] – nie służą komunikacji.

Po ósme, pracować nad dojrzałością emocjonalną. Oznacza ona umiejętność radzenia sobie z emocjami. To „radzenie sobie” obejmuje co najmniej cztery sfery:

- kontrolę samych emocji, gdzie najważniejsze jest uświadomienie sobie, co w danej chwili czuję;
- kontrolę wpływu emocji na zachowanie, czyli umiejętność przewidywania skutków np. gwałtownych reakcji emocjonalnych;
- kontrolę wpływu emocji na postrzeganie rzeczywistości i poglądy – świat widziany oczami emocji jest często światem bezrefleksyjnym;
- rozpoznawanie i respektowanie emocji innych ludzi.

Dojrzałość emocjonalna to przede wszystkim samoświadomość, samoregulacja i empatia [Goleman 2007]. Człowiek dojrzały emocjonalnie jest świadomy własnych emocji – potrafi je nazwać, osłabiać lub wzmacniać i kontrolować sposób ich ujawniania, potrafi myśleć w chwili odczuwania nawet najbardziej intensywnych emocji. Człowiek dojrzały kształtuje swoje postawy pod wpływem przemyśleń i racjonalnej oceny i nie pozwala, aby emocje zniekształcały ocenę i postrzeganie rzeczywistości [Goleman 2007].

Po dziewiąte, dbać o życie osobiste. Niech będzie ono źródłem chęci do życia, dbania o siebie i innych oraz motorem do mądrych i wyważonych rodzajów aktywności

życiowej. Poważnym błędem jest pozostawianie problemów osobistych na później albo oczekiwanie, że „samo się jakoś ułoży”. Otóż nic samo się nie układa, a im więcej problemów „pozamiatanych pod dywan”, tym większe prawdopodobieństwo, że zaczniemy się o nie potykać, a w rezultacie zrobimy sobie i innym krzywdę. Aranson i wsp. wskazują na problem wpływu wsparcia społecznego na funkcjonowanie jednostki, podkreślając, że każdy człowiek potrzebuje komunikatów, że jest kochany, ceniony i uważany za wartościową osobę oraz że jest współuczestnikiem systemu komunikacji międzyludzkiej i wzajemnych zobowiązań [Aranson i wsp. 1983]. Dlatego też budowanie zdrowego systemu wsparcia społecznego pozwala człowiekowi odpowiednio wartościować swoje życie i chroni przed wypaleniem nie tylko zawodowym, ale i życiowym!

Podsumowując, można powiedzieć, że osoby odporne na wypalenie zawodowe charakteryzują się postawą akceptacji siebie i innych; są spontaniczne, otwarte, cechuje je prostota i naturalność. Potrafią koncentrować się na problemach, a nie na sobie; cechuje je autonomia, umieją zachować dystans do siebie i swojego środowiska, własnej kultury i kręgu cywilizacyjnego. Potrafią wchodzić w trwałe związki interpersonalne, mają oddanych przyjaciół, często z innych środowisk społecznych i zawodowych, mają silnie rozwinięte więzi społeczne, chcą współuczestniczyć w życiu społecznym, pomagać w rozwiązywaniu problemów środowiska lokalnego i kraju. Nie przywiązują nadmiernej wagi do tytułów, zaszczytów; wyraźnie różnicują dobro i zło, środki i cele, ale nie są skore do łatwego potępienia innych ludzi. Mają poczucie humoru; charakteryzuje je ciągła świeżość ocen, zachowują zdolność dziwienia się, szczerze przyznają się do swoich słabości i są wrażliwe na piękno natury. Pozytywnie waloryzują doznania seksualne i mają rozwinięte zainteresowania kulturalne [Goleman 2007, Sęk 2000].

Piśmiennictwo

- Andruszkiewicz A., Basińska M.A. *Indywidualne typy zachowań i przeżyć w pracy w grupie pielęgniarzek*. W: Konieczny J., Barytzi Z. (red.) *Leczenie, pielęgnowanie i zarządzanie – wybrane elementy opieki nad pacjentem*. 2006: 146–152.
- Cherniss C. *Professional burnout in the human service organizations*. New York 1980.
- Colbert A.E., Mount M.K., Harter J.K. i wsp. *Interactive effects of personality perceptions of the work situation on workplace deviance*. J Appl Psychol 2004; 89: 599–609.
- Costa P.T., Somerfield M.R., McCrae R.R. *Personality and coping: a reconceptualization*. W: Zeider M., Endler N.S. (red.) *Handbook of coping: theory, research, applications*. New York 1996: 44–61.
- Ellis A. *Terapia krótkoterminowa*. Gdańsk 1998.
- Faber B.A. *Stress and burnout in the human service professions*. 1983. W: Sęk H. (red.) *Wypalenie zawodowe. Przyczyny i zapobieganie*. Warszawa, 2004.
- Fengler J. *Pomaganie mężczy. Wypalenie w pracy zawodowej*. Gdańsk 2001.
- Freudenberger H.J., Richelson G. *Burnout: the high cost achievement*. 1980. W: Sęk H. (red.) *Wypalenie zawodowe. Przyczyny i zapobieganie*. Warszawa 2004: 37.
- Freudenberger H.J. *Staff burnout*. J Social Issues 1974; 30: 159–165.
- Gałdowa A. *Klasyczne i współczesne koncepcje osobowości*. Kraków 1999.
- Goleman D. *Inteligencja emocjonalna*. Warszawa 2007.
- Fensterheim H., Baer J. *Jak nauczyć asertywności: nie mów „Tak”, gdy chcesz powiedzieć „Nie”*. Warszawa 1999.
- Hoberg G., Vollmer G. *Top-training. Stress unter Kontrolle*. Stuttgart 1988.
- Horney K. *Neurotic personality of our time*. New York 1937.
- Janowski K. *Osobowościowe uwarunkowania radzenia sobie ze stresem luszczycy. Rozprawa doktorska*. Lublin 2006.
- Kosslyn S.M., Rosenberg R.S. *Psychologia – mózg – człowiek – świat*. Kraków 2006: 588.
- Lazarus R.S., Folkman S. *Stress. Appraisal and coping*. New York 1984.
- Lindeenfield G. *Asertywność, czyli jak być otwartym, skutecznym i naturalnym*. Łódź 1994.
- Litzke S.M., Schuh H. *Stres, lobbying i wypalenie zawodowe*. Gdańsk 2007.

- Łosiak W. *Psychologia stresu*. Warszawa 2008.
- Maslach C. *Understanding burnout: definitional issues i analyzing a complex phenomenon*. W: Paine W.S. (red.) *Jobb, stress and burnout*. Beverly Hills 1982.
- McCrae R.R., Costa P.T. Jr. *Osobowość dorosłego człowieka*. Kraków 2005.
- McKay M., Davis M., Fanning P. *Sztuka skutecznego porozumiewania się*. Gdańsk 2002.
- Morreale S.P., Spitzberg B.H., Barge J.K. *Komunikacja między ludźmi. Motywacja, wiedza i umiejętności*. Warszawa 2008.
- Ogińska-Bulik N., Juczyński Z. *Osobowość, stres a zdrowie*. Warszawa 2008.
- Pervin A.L. *Psychologia osobowości*. Gdańsk 2002.
- Rogińska T., Gaida W.A. *Strategie radzenia sobie z obciążeniem psychicznym w pracy zawodowej*. Zielona Góra 2001.
- Sęk H. (red.) *Wypalenie zawodowe. Przyczyny i zapobieganie*. Warszawa 2004.
- Sokołowska J. *Przewidywania i wybory a przekonanie o kontroli*. Warszawa 1993.
- Stewart J. *Mosty zamiast murów. Podręcznik komunikacji interpersonalnej*. Warszawa 2008.
- Terelak J.F. *Psychologia stresu*. Bydgoszcz 2001.
- Tucholska S. *Stres zawodowy u nauczycieli: poziom nasilenia i symptomy*. Psychologia Wychowawcza 1999: 206–217.

Ada Witenberg

Moje życie ze szpiczakiem.
Historie pacjentów i ich rodzin

*My life with multiple myeloma.
The stories of the patients and their families*

Streszczenie

Na zaprezentowany poniżej tekst składają się wypowiedzi osób chorujących na szpiczaka mnogiego oraz członków ich rodzin. Tematem rozmów stały się nie tylko okoliczności towarzyszące ustaleniu rozpoznania i przebieg leczenia, ale przede wszystkim problem przeżywania swojej choroby i sposoby radzenia sobie z nią.

Słowa kluczowe: szpiczak, wywiad, doświadczenie osobowe, sposoby radzenia sobie

Abstract

The material in this paper includes interviews with several patients suffering from multiple myeloma. The main topic of these interviews concerns concomitant circumstances of the illness and its treatment. What seems to be especially valuable, the patient's statements also relate to their personal experience relevant to the illness and means of coping with it.

Key words: plasmacytoma, interview, personal experience, coping

W niniejszym rozdziale zamieszczono fragmenty wywiadów z osobami chorującymi na szpiczaka mnogiego oraz członkami ich rodzin. Tematem rozmów były nie tylko okoliczności towarzyszące ustaleniu rozpoznania i przebieg leczenia, ale – co ważniejsze – kwestie związane z przeżywaniem choroby i sposobami radzenia sobie z nią. Jestem przekonana, że zarówno inni pacjenci, jak i każdy z czytelników nie tylko znajdzie w tych historiach „coś dla siebie”, ale także odkryje w którejś z nich „częstkę siebie”.



Leszek Ciepliński, 64 lata, leczy się od 4 lat. Mieszka z żoną w Przemyślu, córka studiuje w Krakowie. Z wykształcenia prawnik, prowadzi kancelarię obsługi prawnej w Przemyślu.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

LC: Myślę, że chorowałem dużo wcześniej, zanim rozpoznano u mnie szpiczaka. Nie zdawałem sobie sprawy, w jakim jestem stanie, a miałem straszne bóle żeber i mostka. Mimo że miałem liczne dolegliwości i właściwie byłem już bardzo chory, pojechałem na Grenlandię na polowanie, gdyż jestem zapalonym myśliwym. Na szczęście nie dopadła mnie tam żadna infekcja.

AW: Ile czasu upłynęło od pojawienia się tych objawów do ustalenia rozpoznania?

LC: Myślę, że jakieś dwa albo trzy lata. Gdy rozpoznano u mnie szpiczaka, byłem w trzecim stadium choroby, a więc już w dość ciężkim stanie. Co ciekawe, zanim mnie zdiagnozowano, byłem chyba u siedmiu lekarzy. Dopiero w szpitalu w Rzeszowie – na podstawie badań krwi i prześwietlenia – wykryto, że to szpiczak.

AW: Co Pan wtedy czuł?

LC: Było dla mnie szokiem, że jestem chory. Nigdy w życiu nie chorowałem. Byłem okazem zdrowia, a książeczkę zdrowia wyrobiłem dopiero w 2004 roku.

AW: Czy wiedział Pan, jaka to choroba?

LC: Kompletnie nie. I w ogóle mnie to nie interesowało. Koledzy, którzy do mnie przyjeżdżali, czytali w internecie na ten temat i się denerwowali. Natomiast ja postanowiłem zachować spokój. Poprosiłem jedynie przyjaciół o polecenie jakiegoś dobrego lekarza

i tym sposobem dostałem się do szpitala w Warszawie. Ponieważ rzeczywiście udało mi się trafić do bardzo dobrych lekarzy, postanowiłem im całkowicie zaufać. I mówiąc szczerze, byłem pacjentem bezwzględnie podporządkowującym się ich zaleceniom.

AW: Co Pan czuł, gdy uświadomił Pan sobie, jaka ciężka jest to choroba?

LC: Nigdy jakoś to do mnie nie dotarło. W związku z tym nie stawiałem pytań w stylu „Dlaczego mnie to spotkało?”. Wydaje mi się też, że podchodziłem do choroby bardzo racjonalnie. Nikogo nie obwiniałem, do nikogo nie miałem żalu itd. To są zdarzenia, które po prostu występują na świecie z określonym prawdopodobieństwem statystycznym. Poza tym nigdy nie leżałem w szpitalu sam, więc widziałem, że czasem obok znajdują się ludzie, którzy są jeszcze bardziej chorzy niż ja. I mówiłem sobie, że nie mogę narzekać, bo przecież inni mają gorzej.

AW: Jak bliscy zareagowali na Pana chorobę?

LC: Myślę, że żona i córka były bardziej przestraszone niż ja. One po prostu czytały różne teksty w internecie, ja natomiast zdałem się na wiedzę i doświadczenie lekarzy. Ale generalnie rodzina funkcjonowała tak jak zwykle.

AW: Jak wyglądało leczenie?

LC: Trafiłem do szpitala na noszach, bo już nie byłem w stanie chodzić. Świadczy to o tym, jakie poważne zmiany chorobowe już miałem. Tu wzięłem pięć cykli chemioterapii. Ponieważ czułem się dość dobrze, zacząłem po nich właściwie normalnie pracować. W ramach odpoczynku pojechałem nawet na wycieczkę do Wilna. Następnie wróciłem do szpitala, gdzie zaczęto przygotowywać mnie do przeszczepu.

AW: Ile czasu upłynęło od ustalenia rozpoznania do przeszczepu?

LC: Około siedmiu miesięcy. Po przeszczepie przez dwa tygodnie byłem na tak zwanej wyspie życia. Jako że wszystkie wyniki bardzo szybko wracały do normy, to prosto stamtąd pojechałem do domu. Wtedy faktycznie byłem wykończony, a sto kolejnych dni było bardzo uciążliwych. Między innymi dlatego, że nie mogłem robić wielu rzeczy. Po tym okresie wróciłem jednak znowu do pracy i czułem się świetnie. A z bólami, które ewentualnie występowały, nauczyłem się żyć.

AW: Czyli mówiąc krótko, wrócił Pan do formy?

LC: Tak, czułem się dobrze, do tego stopnia że dostałem pozwolenie, by wyjechać na polowanie do Afryki. Tam ustrzeliłem elanda, największą antylopę świata, oraz bawoła kafryjskiego, który należy do tak zwanej wielkiej piątki zwierząt afrykańskich. Po powrocie do kraju też zresztą nie próżnowałem. Zorganizowałem w Radomiu sympozjum i sesję naukową poświęconę Leopoldowi Pac Pomarnackiemu. Obecnie również przygotowuję w Bieszczadach kolejną sesję poświęconą mojemu zmarłemu koledze, myśliwemu, leśnikowi i pisarzowi Januszowi Sikorskiemu. Interesują mnie bowiem nie tylko polowania, ale także wszystkie aspekty kulturotwórcze łowiectwa. W związku z tym zbieram stare dokumenty i książki na ten temat. Dodatkowo jestem członkiem Polskiego Klubu Safari, w którego zarządzie intensywnie działam.

AW: Wobec tego można powiedzieć, że nie zmienił Pan jakoś szczególnie trybu życia?

LC: Tak. Generalnie kompletnie się on nie zmienił. Niemniej jednak wcześniej byłem pracoholikiem, a teraz już nie pracuję tak intensywnie. Nie wykonuję też ciężkich prac fizycznych, jak to wcześniej bywało.

AW: Czy przyjaciele wspierali Pana jakoś w chorobie?

LC: Koledzy odwiedzali mnie w szpitalu, pokazywali zdjęcia ze swoich safari. To mnie podnosiło na duchu. Nawet ci, z którymi pracowałem dwadzieścia czy trzydzieści lat temu, także byli do dyspozycji, gotowi do pomocy. No i mój były aplikant, a obecnie

wspólnik – jako że razem prowadzimy kancelarię – zachowywał się bardzo przyzwoicie. Śmieję się nawet, że kancelaria lepiej funkcjonowała, kiedy sam ją prowadził.

AW: Czy pojawiły się w Pana życiu jakieś nowe cele, których wcześniej nie było?

LC: Tak. W chorobie spotkało mnie wiele dobrego. Jest to wręcz niewyobrażalne, niewytłumaczalne racjonalnie, jak wielu ludzi było do mnie pozytywnie nastawionych i jak wiele miałem tego namacalnych dowodów. Z tego względu mam wewnętrzną potrzebę dzielenia się tym dobrem, które mnie spotkało i wciąż spotyka. Na przykład wielu osobom prowadzę za darmo różne sprawy związane z procedurami leczenia, działam w różnych fundacjach, udzielam porad prawnych. Uważam, że trzeba spłacić ten dług dobroci, jaka spotyka mnie ze strony innych osób. Dobroci, którą byłem zaszokowany i której bym się nie spodziewał.

AW: Jakie jest Pana przesłanie dla innych chorych?

LC: Ludzie powinni uświadomić sobie, że choroba to jest normalne zjawisko, a szpiczak to taka sama choroba jak każda inna. W związku z tym nie należy jej traktować jako dopust Boży. Trzeba po prostu wykorzystać wiedzę lekarzy i zaufać im tak, jak ja zaufałem bezgranicznie swojemu. Ponadto trzeba mieć świadomość, że z tą chorobą można normalnie funkcjonować. Oczywiście ludzie mają różne organizmy i różne psychiki, ale każdy z nich powinien wierzyć, że może z tym wygrać.



Tadeusz Falandysz, 62 lata, leczy się od 4 lat. Mieszka z żoną w Tarnowie, ma dwie córki. Obecnie jest na emeryturze, ale wciąż – podobnie jak wcześniej – zajmuje się działalnością polityczną.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

TF: Zaczęło się niespodziewanie, gdyż wcześniej właściwie nie chorowałem. Nigdy nie byłem w szpitalu. Miałem jedynie dolegliwości związane z kręgosłupem, ale to zdaje się choroba zawodowa polityka, gdzie chodzi głównie o to, by „złamać przeciwnikowi kręgosłup”. Oczywiście żartuję.

AW: Czyli skutek uboczny zajmowania się polityką? (*śmiech*)

TF: W każdym razie chorobę rozpoznano u mnie przypadkowo. To znaczy, wybierałem się do sanatorium do Sopotu i przed wyjazdem trzeba było zrobić badania, gdyż jest taki wymóg. Okazało się, że wyniki są złe – OB było bardzo wysokie. Nie wiedziałem, co w tej sytuacji zrobić. Jeden lekarz mówił, żeby jechać do sanatorium i później się tym zająć. Z kolei inna pani doktor powiedziała, że może być różnie i zaproponowała skierowanie do szpitala w celu zrobienia dalszych badań. Tak więc już następnego dnia trafiłem do szpitala. Tam zlecono natychmiast biopsję szpiku, no i okazało się, że to szpiczak.

AW: Czy wiedział Pan, jaka to choroba?

TF: Nie. Zapytałem znajomą lekarkę, co to właściwie znaczy szpiczak. Powiedziała między innymi, że żyje się z nim około dwóch lat i że nie ma lekarstwa.

AW: Jak Pan się wtedy czuł?

TF: No, jestem z natury raczej twardzielem, ale zrobiło mi się wtedy niezbyt dobrze. Zdecydowałem, że muszę to wszystko przemyśleć. Z uwagi na brak hematologa w szpitalu w Tarnowie postanowiłem wypisać się na własne żądanie z oddziału i ostatecznie podjąłem leczenie w krakowskiej klinice hematologii.

AW: Jak zareagowali Pana bliscy na wiadomość o chorobie?

TF: Żona załamała się, wystraszyła. Ma taki charakter, że zamknęła się w sobie, więc córki przejęły inicjatywę. Jedna z nich natychmiast przyjechała z małym dzieckiem aż z Chicago. Bardzo się martwiły i chyba wystraszyły, że mogą stracić ojca. No, a ja zrozumiałem, że jest dla kogo żyć. Poza tym wnuk bardzo mnie wtedy mobilizował i wciąż mobilizuje.

AW: Jak przebiegało leczenie?

TF: Na początku w szpitalu zaproponowano mi chemioterapię. Ale córka, która wtedy przebywała za granicą, odradzała mi to. Chciała po prostu, żeby poczekać na potwierdzenie diagnozy w Krakowie. Tak więc następnym etapem był pobyt w krakowskiej klinice. Tu zakwalifikowano mnie do przeszczepu. Zostałem poddany zabiegowi mobilizacji, ale niestety ta się nie udała.

AW: Czy miał Pan jakieś wątpliwości związane z wyrażeniem zgody na przeszczep?

TF: Nie. Zdecydowałem się całkowicie zaufać lekarzom. Zresztą trzeba podkreślić, że kontakt między pacjentem a lekarzem jest bardzo ważny. Na przykład wielką zasługą lekarzy, z którymi miałem do czynienia, jest to, że potrafilo do mnie dotrzeć. Tolerowali moje humory. Na szczęście zdają sobie sprawę z tego, że przecież mają do czynienia z osobą chorą, i tak to może wyglądać, że czasem człowiek jest niegrzeczny. W każdym razie gdy nadszedł moment podejmowania decyzji o leczeniu, lekarz zapytał mnie: „Jak leczymy? Krótko i intensywnie czy długo?”. Zdecydowałem, że idziemy na całość. Albo my jego zabijemy, albo on mnie. Albo w prawo, albo w lewo. Niestety, mobilizacja się jednak nie udała i wtedy zaczęto mnie leczyć bortezomibem. Wytrzymałem aż osiem cykli.

AW: Jak Pan się czuł w trakcie leczenia?

TF: W domu odgrywałem bohatera, ale tak naprawdę, żeby coś zjeść, szedłem do lodówki na kolanach. Posmarowanie kromki chleba było już nie lada wyczynem. I do tego brak apetytu. Ale postanowiłem jeść na siłę, bo cały czas myślałem, że albo ja, albo on. W każdym razie leczenie zadziałało. Od tej pory choroba jest w remisji, doszedłem do siebie, przytyłem. Jedynym skutkiem ubocznym, który mi doskwiera, jest polineuropatia. Do tego zresztą, podobnie jak do żony, też można się w końcu przyzwyczaić (*śmiech*).

AW: Jak Pan wspomina pobyt w klinice?

TF: Bardzo dobrze. Właściwie było mnie wszędzie pełno i nawet pocieszałem osoby, które w początkowym okresie się załamywały. A uważam, że psychika jest w tej chorobie najważniejsza. Tak więc byłem aktywny do tego stopnia, że pani psycholog zaczęła się obawiać o swój etat. I słusznie, bo myślę, że ludzie często wolą chyba porozmawiać o swoim problemie z kimś, kto przechodzi to samo.

AW: Czy poza rodziną miał Pan jakieś inne źródło wsparcia, na przykład przyjaciół?

TF: Mówiąc wprost, jest coś w powiedzeniu, że prawdziwych przyjaciół poznaje się w biedzie. Muszę przyznać, że pewnych rzeczy nawet się nie spodziewałem. Na przykład z posłem Wiesławem Wodą, który później zginął pod Smoleńskiem, różniliśmy się bardzo na płaszczyźnie politycznej. Mógł nawet z pewnych względów być na mnie obrażony. Mimo to pierwszy przyszedł mnie odwiedzić. Nie musiał. To było bardzo miłe i podbudowywało mnie. Także ludzie, z którymi znaliśmy się luźno, dzwonili czy odwiedzali mnie. Ale z drugiej strony były też osoby, na które liczyłem, którym nawet kiedyś pomogłem, a które jednak się nie sprawdziły. Może nie miały czasu...?

AW: Czy religia pomogła Panu jakoś w zmaganiach z chorobą?

TF: Pewnie tak. Jestem wierzący i wydaje mi się, że jeśli człowiek wierzy w Boga, to czuje wtedy, że nie jest sam. Uważam po prostu, że Ktoś jest nade mną i czuwa. Bardzo miło wspominałem długie rozmowy z kapłanem klinicznym. Jego postawa i zachowanie utwierdzały mnie w wierze.

AW: Czy po zachorowaniu zmienił się jakoś Pana tryb życia?

TF: Można powiedzieć, że tak. Kiedyś pędziłem jak ekspres, a teraz jestem już raczej jak pociąg osobowy. Wybieram po prostu to, co mi odpowiada. Staram się kontynuować działalność polityczną, ale wszystko na luzie. Działam też w różnych fundacjach. No i przede wszystkim nie myślę o chorobie, a innym mówię, że zabiłem go swoim dowcipem, poczuciem humoru. Dopiero jak mnie pytają, jak się czuję, to sobie przypominam, że jestem chory.

AW: Czy wyznaczył Pan sobie jakieś nowe cele, których nie było przed zachorowaniem?

TF: Właściwie takim celem stało się to, by pomóc jeszcze jakoś moim wnukom. Pawełka odbieram ze szkoły, uczymy się razem itd. Ostatnio mnie zaskoczył, gdy powiedziałem mu, że przecież jest już w piątej klasie i niedługo dziadek przestanie się nim zajmować. On mi na to, że przecież jest jeszcze szkoła średnia, studia, praca, no i w związku z tym muszę długo żyć. Jak to obliczyłem, to wychodzi jeszcze co najmniej dziesięć lat. Jak widać, cele są zasadniczo bardzo przyziemne. Co więcej, teraz stałem się już raczej obserwatorem, mam czas na zastanowienie się, co jest ważne. Wcześniej to się nie udawało.

AW: Choroba nauczyła Pana czegoś, czego Pan wcześniej nie wiedział?

TF: Choroba uczy pokory. Okazuje się, że człowiek nie jest pępkiem świata i że nie wszystko może. Na przykład dowiaduje się, że pieniądze nie załatwią wyjścia z sytuacji, w której nie ma na coś lekarstwa.

AW: Jakie jest Pana przesłanie dla innych chorych?

TF: Przede wszystkim bardzo ważną rzeczą jest to, żeby nie dokuczać swojej rodzinie. Obserwuję niektórych współbraci w chorobie i czasami zdają się wykorzystywać dobroć rodziny czy znajomych. Nie może być tak, że od teraz to ja jestem najważniejszy. Nie należy pokazywać tego wszystkiego, co się czuje, na zewnątrz. Trzeba starać się nie być kulą u nogi, bo rodzina to przeżywa czasami nawet bardziej niż sam chory.

Ponadto mimo że w pewnym momencie życie zmienia się niemalże o sto osiemdziesiąt stopni, trzeba uwierzyć, że można z tego wyjść. Nie bać się choroby i walczyć z nią, a jednocześnie nauczyć się z nią żyć. Poza tym medycyna wciąż idzie do przodu i pojawiają się coraz to nowe leki. Tu chciałbym podkreślić, że oprócz działań lekarzy niezwykle ważna jest aktywność pacjentów. Przy wsparciu lekarzy powinni walczyć o swój los na różne sposoby, między innymi poprzez współpracę z różnymi fundacjami czy chociażby wywieranie wpływu na polityków. Musimy pamiętać, że to właśnie intensywne działania pacjentów wpłynęły na możliwość leczenia bortezomibem w naszym kraju.



Mieczysław Król-Łęgowski, 59 lat, choruje od 11 lat. Ojciec trzech córek, obecnie mieszka z żoną Anną w Zakopanem. Góral, poeta, malarz, rzeźbiarz, wielki miłośnik sportu.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

MKŁ: Początek choroby przypada na 1999 rok. Miałem wówczas 49 lat. Zaczęło się od tego, że czułem się po prostu zmęczony. Bolało mnie w różnych miejscach, zwłaszcza kości, mostek i kręgosłup. Były takie momenty, że nie mogłem się w ogóle ruszać. Wzywaliśmy pogotowie, bo nie mogłem złapać powietrza i myśleliśmy, że to zawał. Ale nauczyłem się zwalczać te objawy, a już na pewno nigdy nie panikowałem. W każdym razie z powodu różnych dolegliwości zaczęły się powtarzać zwolnienia lekarskie, w związku z czym dokuczano mi w pracy – po prostu myśleli, że chcę sobie załatwić rentę.

AW: Jaką chorobę podejrzewano wtedy u Pana?

MKŁ: Pierwsza diagnoza brzmiała: rwa kulszowa. Znalazłem się w szpitalu, z którego wkrótce mnie wypuszczono pomimo wysokiego OB. Po jakimś czasie nastąpił nawrót objawów. Bóle były już tak silne, że ledwo chodziłem. W pewnym momencie trafiłem do lekarza na ostry dyżur i oświadczyłem mu, że nie jestem w stanie wyjść o własnych siłach. Wtedy też zwróciłem się z prośbą o pomoc do znajomej lekarki, mówiąc jej, że dzieje się ze mną coś bardzo niedobrego i żeby jakoś mi pomogła. To ona ustaliła właściwe rozpoznanie.

AW: Jak Pan przyjął informację o chorobie?

MKŁ: Na początku nie miałem świadomości, że można powalczyć z tą chorobą. Początkowo dawano mi rok, półtora roku życia. Pomyślałem sobie, że co ma być, to będzie. Specjalnie nie panikowałem. Być może dlatego, że czuję się człowiekiem do końca spełnionym. A jak przyjrzeć się innym ludziom, to właściwie każdemu wydaje się, że żyje za krótko, niezależnie od tego, czy ma 18 czy 80 lat. Nie można być takim pazernym.

AW: Szukał Pan jakichś informacji na temat szpiczaka?

MKŁ: Nie. Dostałem nawet kilka książek na ten temat, ale żadnej nie przeczytałem. Nie analizuję też szczegółowo swoich wyników. Mam takie zaufanie do lekarzy, że pytam tylko o to, czy wyniki są dobre, czy złe. Jestem jakby obok choroby. No i przede wszystkim w ogóle nie lubię rozmawiać o tej chorobie. Wolałbym na przykład rozmawiać o nartach.

AW: O tym też porozmawiamy, a tymczasem proszę opowiedzieć, jak przebiegało leczenie.

MKŁ: Po rozpoznaniu zacząłem się leczyć w klinice hematologii. Bardzo szybko zdecydowano o tym, że powinienem zostać poddany przeszczepowi.

AW: Obawiał się Pan przeszczepu?

MKŁ: O takiej diagnozie można powiedzieć, że jest to wyrok. W tej sytuacji człowiek musi zaufać lekarzom, bo nie ma innego wyjścia. No i ja całkowicie się im poddałem. Uważam, że jeżeli chcą pomóc, to nie należy im w tym przeszkadzać. Między innymi dlatego od początku choroby nie szukałem żadnych znachorów itd. Stosowałem się do wszystkich zaleceń, między innymi tych, które dotyczyły higieny. Przed przeszczepem rzuciłem palenie.

AW: Co było dalej?

MKŁ: Przez parę lat był spokój. Potem nastąpił nawrót choroby. Brałem różne leki, ale nie skutkowały. W końcu zdecydowano się na leczenie bortezomibem. Miałem wziąć cztery cykle, ale z powodu silnych skutków ubocznych dostałem tylko dwa i pół. Pomimo tego, że musiano przerwać to leczenie, nastąpiła jednak znaczna poprawa. Niemniej skutki uboczne odczuwam aż do dziś. Na przykład bardzo bolą mnie nogi i nieustannie mam wrażenie, jakby były odmrożone. Ale staram się specjalnie tym nie przejmować.

AW: Kto był dla Pana największym wsparciem w czasie choroby?

MKŁ: Przede wszystkim żona, rodzina i przyjaciele. Rodzina oczywiście stanowi fundament i w moim przypadku nieoceniona okazała się pomoc córek. Niezwykle ważni są również przyjaciele, o których należy zadbać wcześniej. Nie pojawią się oni bowiem znikąd w momencie choroby. Ja takich przyjaciół miałem i wciąż mam.

AW: Religia stanowiła dla Pana jakieś wsparcie w chorobie?

MKŁ: Tak. Nie zaprzeczam, że jestem człowiekiem wierzącym oraz że mam w sobie ufność. Tylko ktoś, kto nie przespał nocy, a cierpi, wie, jak długa potrafi ona być. Każde tyknięcie zegarka trwa wieczność. Dostałem kiedyś od Ojca Świętego różaniec i w czasie choroby zawsze miałem go przy sobie. Bardzo mi to pomogło.

AW: Coś jeszcze pomagało i pomaga Panu przetrwać to wszystko?

MKŁ: Nieustannie szukam sobie zajęcia. Robię bardzo dużo zdjęć. Chodzę na Puchary Świata w skokach narciarskich, bo interesuję się sportem. Jak nie mogę spać, to oglądam stare filmy o sporcie. Kolekcjonuję też różne akcesoria sportowe, w szczególności narty. Organizuję wystawy. A jak tylko jest mi gorzej, na przykład bardzo bolą mnie nogi, to wsiałam w samochód i jadę na Krupówki, żeby popatrzeć, jaki piękny jest świat.

AW: Czy były momenty załamania?

MKŁ: Bywały trudne chwile, szczególnie w trakcie chemioterapii. Ale generalnie pogodziłem się z tym losem. Nie robiłem z tego jakiejś tragedii, nie ubolewałem „oj, jaki jestem biedny”.

AKŁ (żona Pana Mieczysława): Były momenty bardzo trudne. Kiedyś zaistniała taka sytuacja, że mąż leżał w szpitalu w Krakowie, tymczasem u córki wykryto guzki tarczycy i również była w szpitalu w Krakowie, natomiast u mnie wykryto guza piersi i przebywałam w szpitalu w Zakopanem.

MKŁ: Byłem w szpitalu, a oni nie chcieli mi powiedzieć, co się dzieje.

AKŁ: Nie chcieliśmy cię po prostu martwić.

MKŁ: Tak to jest, że jak siądzie bieda na człowieka, to już nie chce odpuszczać. Na szczęście wszystko dobrze się skończyło. Ale w takich sytuacjach można się całkowicie załamać, bo potem już człowiekowi nie o sobie nawet chodzi, ale o najbliższych. I jeden martwi się o drugiego.

AW: Czy zmienił się jakoś Pana tryb życia na skutek choroby?

MKŁ: Oczywiście, że się zmienił. Przede wszystkim pod względem pracy. Musiałem się całkiem przebranżowić. Na szczęście Bozia dała trochę talentu i mogę być niezależny finansowo. A choroba to między innymi duży problem finansowy. Pochłania ogromne pieniądze. W moim przypadku sam wyjazd na badania do Krakowa czy chociażby witaminy to już spore wydatki. Musiałem nawet sprzedać działkę i wszystko poszło na leczenie. Ale wracając do zmiany trybu życia, nigdy nie miałem takiego poczucia, że jestem jakoś upośledzony przez los z powodu choroby. Szpiczak to tylko mały fragment mojego życia.

AW: Czy pod wpływem choroby pojawiły się jakieś nowe cele?

MKŁ: Przede wszystkim chciałbym dokończyć galerię, którą stworzyłem w domu, a którą udostępniam zwiedzającym. Zamierzam rozszerzyć ją o aspekt multimedialny oraz ukończyć jeszcze jedno pomieszczenie. Przeszkodziło mi w tym niestety pogorszenie stanu zdrowia. Ponadto moim wielkim marzeniem i celem jest utworzenie muzeum sportu i narciarstwa w Zakopanem. Od wielu lat do tego dążę i próbuję jakoś zainspirować władze miasta, ale na razie bezskutecznie. Mam przecież mnóstwo eksponatów, niestety nie ma budynku, który miasto chciałoby na to przeznaczyć. Ale ja robię swoje, wciąż kolekcjonuję różne rzeczy.

AW: Nadal pisze Pan wiersze?

MKŁ: Od czasu zachorowania napisałem tylko jeden wiersz. Powiem szczerze, że nie mam już ochoty pisać. Generalnie mam wesołe usposobienie, wolę pisać i opowiadać o głupotach niż o rzeczach poważnych. A tu okazało się, że samo pisanie wpędza mnie w melancholię. Na przykład usiadłem parę razy, chcąc coś napisać, i za każdym razem wychodził z tego jakiś taki czarny scenariusz wiersza. Podarłem i wyrzuciłem, bo takie widzenie świata nie jest zgodne z moją naturą. W związku z tym ostatnio nie piszę i myślę, że to dobrze.

AW: Coś istotnego zmieniło się jeszcze pod wpływem choroby?

MKŁ: Zaczęłem od siebie więcej wymagać, bo zaczęło mi się spieszyć. Uporządkowałem parę rzeczy, ale wciąż jest jeszcze wiele spraw do zrobienia. Staram się nie zmarnować ani jednego dnia. Dlatego też udzielam się w różnych przedsięwzięciach, między innymi tych organizowanych przez Annę Dymną.

AW: Jakie byłoby Pana przesłanie dla innych chorych?

MKŁ: Nie dać się. Przy dzisiejszych możliwościach medycyny z każdą chorobą można powalczyć. Nie poddawać się. Zawsze mówię do żony, że damy radę, a słońce jeszcze zaświeci.

AKŁ: Trzeba jeszcze dodać, że psychika w tej chorobie jest najważniejsza.



Krystyna Kubiak, 40 lat, choruje od 3 lat. Mieszka wraz z mężem Leszkiem w Nowym Targu. Zanim zachorowała, pracowała jako asystentka w klinice stomatologicznej.

AW: Jak zaczęła się Pani choroba?

KK: Rok przed rozpoznaniem miałam bóle w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz bóle nogi, wskazujące jakby na rwę kulszową. Chodziłam na rehabilitację, zresztą nikt nie sugerował jakichś dodatkowych badań. Gdy bóle nogi powróciły po raz kolejny w znacznym nasileniu i gdy zaczęłam czuć się już wprost fatalnie, zrobiłam badania krwi. Okazało się, że wyniki były bardzo złe. Przez tydzień leżałam w szpitalu w Nowym Targu, gdzie diagnozowano mnie pod kątem innych chorób. Następnie trafiłam do pani doktor z Krakowa, która rozpoznała u mnie szpiczaka. Wtedy mój stan był już na tyle poważny, że musiałam poddać się niezwłocznie przetoczeniu krwi. Ostatecznie znalazłam się w klinice na oddziale hematologii, gdzie leżałam tylko trzy dni. Dostałam odpowiednie leki i zostałam wypisana do domu.

AW: Czy w momencie poznania diagnozy miała Pani świadomość tego, jaka ciężka jest to choroba?

KK: Nie. W dodatku pani doktor przedstawiła mi moją sytuację w możliwie cudowny sposób, jeśli można tak powiedzieć. To bardzo ważne, bo dzięki temu ta informacja nie zabiła mnie już na samym początku. Ale wiedziałam, że jest źle. Gdy po wizycie u niej wróciliśmy do domu, mąż zaczął czytać na temat szpiczaka w internecie i przed wyjazdem do kliniki dowiedziałam się już dokładnie, co to jest. W trakcie leczenia sama natomiast szukałam informacji, w szczególności prosiłam o wydruki z ulotek wszystkich leków, które brałam. Chciałam wiedzieć, że jeśli coś będzie mi się działo, to nie znaczy, że już umieram, ale jest to na przykład działanie niepożądane towarzyszące terapii.

AW: Jak Pani zareagowała, kiedy zdała Pani sobie sprawę z powagi sytuacji?

KK: Był to szok i pojawiło się pytanie: „jak to dalej będzie?”. Ale na początku nie rozpaczalam. Wydaje się, że człowiek w pierwszym momencie nie wpada w rozpacz, tylko chce coś z tym zrobić. To prawda, że przelatuje mu przed oczami obraz życia: co jeszcze bym zrobiła, czego jeszcze nie zrobiłam i jak dostanę jeszcze jedną szansę, to na pewno to zrobię. Nagle zdaje sobie też sprawę, że wiele czasu źle wykorzystał.

Oczywiście miałam też chwile załamania. Pierwszy taki moment nastąpił w klinice, kiedy dokładnie uświadomiłam sobie, jak bardzo jest źle. A stało się to, gdy spotkałam na oddziale pana chorującego na szpiczaka, który nie mógł wstać z łóżka i którego ubierała żona. Wtedy pomyślałam sobie, że to już koniec, i zastanawiałam się, za ile dni ja przestanę chodzić. Na szczęście poznałam tam również pacjentkę czekającą na pobranie komórek do przeszczepu i ona mi trochę pomogła, dzięki temu że rozmawialiśmy po prostu o normalnych rzeczach, a nie o chorobie. Drugi moment załamania przyszedł, kiedy byłam już w domu i po raz pierwszy wybrałam się na spacer do lasu. Pomyślałam wtedy, że wszystko się zawaliło i nie ma już dla mnie ratunku. To było bardzo dramatyczne.

AW: Jak zareagował mąż?

KK: Strasznie to przeżywał. Bardzo bał się o mnie. Nie spał po nocach, nie mógł jeść itd. Później to nawet bardziej bałam się o niego, że jemu coś się stanie. Ale jakoś powoli dawaliśmy sobie radę. W każdym razie zaczęła nam pomagać rodzina, a następnie przyjaciele i znajomi.

AW: Jak przebiegało leczenie?

KK: Zakwalifikowano mnie do przeszczepu. Zgodziłam się.

AW: Czy wahała się Pani przed wyrażeniem zgody na przeszczep?

KK: Nie. Co prawda większość ludzi nie ma świadomości tego, na czym to polega i jak trudne jest to przeżycie, niemniej jednak to, że ktoś daje nadzieję, iż przecież może coś z tego dobrego wyniknąć, daje szansę na szybsze wyzdrowienie, sprawia, że człowiek podejmuje wyzwanie.

AW: Jak przebiegał przeszczep?

KK: Pierwszy raz pobrano mi komórki do przeszczepu już po kilku miesiącach od ustalenia rozpoznania. I generalnie dobrze się czułam, będąc w klinice. Było dużo fajnych pacjentów. My się po prostu rozumiemy, mamy ten sam problem i potrafimy z sobą rozmawiać. W klinice widzi się ludzi prawdziwych, których często na ulicy już nie ma. To znaczy nikt nie udaje, każdy chce być dla drugiego wsparciem. I często nawet nie chciałam, żeby ktoś z moich bliskich przyjeżdżał do szpitala, bo dla nich był to zawsze duży stres, a ja chciałam im tego oszczędzić.

W każdym razie pierwsze pobranie komórek nie powiodło się, więc bałam się, że może w ogóle się nie udać. Miałam wtedy poczucie porażki, zawodu. Dwa tygodnie wojny i nic z tego. Ale następna próba już się udała. Przeszczep także. Oczywiście wystąpiły różne nieprzyjemne dolegliwości związane z tym sposobem leczenia, na przykład całkowite wyjałowienie przewodu pokarmowego, niekontrolowane biegunki, ogromne osłabienie i brak apetytu, kiedy to wydaje się, że wszystko jest nie do zjedzenia i nie do wypicia, z wodą włącznie. Właśnie w takich chwilach może się człowiekowi zdawać, że nie jest już w stanie nic więcej znieść. Pamiętam, że kiedyś patrzyłam w klinice przez okno na przechodzącą nieopodal umęczoną życiem kobietę niosącą wiele siatek. Wtedy pomyślałam sobie: podnieś głowę, kobieto, nawet nie wiesz, jaka jesteś szczęśliwa, że możesz wrócić do domu.

Ja do domu wróciłam po około miesiącu, ale żeby – jak się to mówi – przyjść do siebie, potrzebowałam dwóch miesięcy, a było to widać między innymi po tym, że zaczął mi przeszkadzać bałagan w domu. To był piękny czas. Nawet wyjście do sklepu wydawało się wtedy czymś wspaniałym.

AW: Kto stanowił dla Pani największe wsparcie w czasie choroby?

KK: Mój mąż, który bardzo się sprawdził. Miałam jego ogromne wsparcie, na przykład kiedy wypadły mi włosy. Jego akceptacja wiele wówczas dla mnie znaczyła. Pomagał mi też w innych sprawach, to znaczy w pilnowaniu higieny, diety itd.

LK (mąż Pani Krystyny): Żona nieraz mówi, że jestem tyranem.

AW: Tak, zdradziła wcześniej, że utrzymuje Pan surową dyscyplinę.

LK: Uważam, że każdy pacjent powinien otrzymywać kartkę, na której wypisane jest czerwonym drukiem to, że trzeba się stosować do wszystkich zaleceń lekarzy w stu procentach. Nie można z jakiegoś elementu zrezygnować, bo akurat on może okazać się istotny. Wychodzę po prostu z założenia, że należy zdecydować, czy chce się walczyć o życie, czy też nie. Nie stosując się do zaleceń, być może blokuje komuś łóżko w szpitalu. Komuś, kto bardziej ode mnie pragnie żyć.

AW: Czy Wasz związek zmienił się jakoś pod wpływem choroby?

KK: Nie jestem już chyba dla niego taką kobietą, jaką byłam. Być może jestem silniejsza, być może mąż bardziej się mnie boi, gdyż dzisiaj potrafię wiele rzeczy wyartykułować wprost, na przykład zabronić czegoś czy nie zgodzić się na coś. Poza tym zrozumiałam, że pewne rzeczy mogą się w życiu po prostu skończyć. Może się skończyć miłość i może się też skończyć cierpliwość dla chorego. Wiadomo, że jest bardzo ciężko nieustannie bać się o drugą osobę, więc kiedyś powiedziałam do męża: „Jeśli będziesz chciał odejść, to odejdziesz; ja to zrozumieję i nie będę cię zatrzymywać”. Ale pomimo tego, że mam świadomość, iż to się może skończyć, nie przeraża mnie to. Wiem, że chcemy być razem, ale wiem też, że gdyby stało się inaczej, świat by się nie zawalił. Dzisiaj po prostu już zdaję sobie sprawę, że nasze szczęście nie zależy od drugiej osoby, od tego wszystkiego, co wokół nas, a jedynie od nas samych. Możemy być samotni, możemy nie mieć partnera ani dzieci, a możemy być szczęśliwi. Natomiast z drugiej strony możemy mieć to wszystko i być nieszczęśliwi. Prawda jest taka, że jest mnóstwo samotnych osób w dzisiejszym świecie, ale nie należy szukać sobie przyjaciół na siłę. Jeśli człowiek sam będzie szczęśliwy, to inni także będą chcieli z nim być. I muszę przyznać, że ja jestem teraz szczęśliwa. Chociaż jestem chora, chociaż się boję, to jestem szczęśliwa.

AW: Czy przyjaciele stanowili dla Pani wsparcie?

KK: Tak. Wiele dla mnie znaczyła akceptacja przyjaciół i znajomych oraz to, że wierzyli we mnie. Wtedy myślałam sobie, że nie mogę im tego zrobić, że jeśli tego nie wygram, to oni będą bardziej cierpieć niż ja. Muszę im pokazać, że się da.

AW: Czy wiara jakoś pomogła?

KK: Myślę, że tak. Na pewno nigdy nie zadałam sobie pytań typu „Dlaczego to ja?”, „Dlaczego mi to Bóg zesłał?”. Prosiłam natomiast, żeby Bóg pomógł mi to wszystko przejść, żeby dał mi jeszcze jakąś szansę. Wszyscy zazwyczaj myślimy, że takie rzeczy jak ciężka choroba są daleko, że nas nie dotyczą. Ale okazuje się, że wbrew pozorom są bardzo blisko; że wystarczy jedna chwila, która przewraca życie do góry nogami. Chwila, która zmienia nie tylko całe nasze życie, ale i nasze otoczenie, przyjaciół.

AW: Czy jeszcze coś istotnego choroba zmieniła w Pani życiu?

KK: Jestem przekonana, że z tym, co przyszło, przyszło też jakieś szczęście. Zawsze byłam dość silną osobą, ale zdałam sobie sprawę, że to wszystko stało się po to, żeby mi uratować resztę życia. Nie żyłabym nigdy tak świadomie jak teraz. Zrozumiałam, że w życiu najważniejsze jest życie i to, co jest najprostsze. Postanowiłam też robić rzeczy, które dają mi przyjemność. Wcześniej byłam raczej spokojną osobą, która nie umiała walczyć o swoje. A teraz mam straszne pazury. Nie boję się i nie pozwolę sobie zrobić krzywdy. Bez choroby z pewnością nie byłabym taka. To doświadczenie dało mi siłę. I myślę, że nawet gdyby to życie miało być krótsze, na pewno będzie bardziej świadome, bardziej intensywne i prawdziwe. To jest tak, że w pewnym momencie ma się świadomość, iż jeśli przeżyło się coś tak strasznego, to nie ma już nic gorszego. Mam więc odwagę sięgać po rzeczy, na które nie odważyłabym się wcześniej.

AW: Czy w związku z tym pojawiły się jakieś nowe cele, marzenia?

KK: Tak, ale nie są to marzenia ekstremalne. Już nie marzę o jakichś dziwnych rzeczach, które nie są być może dla mnie. Natomiast to, co jest dla mnie, „kradnę”, i to nawet garściami. Pewnie dlatego, że mam już siłę, żeby walczyć o siebie, o to, żeby robić to, co się lubi. W każdym razie chciałabym może wrócić do pracy, bo jednak ona jest potrzebna, zarówno z powodów finansowych, jak i dlatego że człowiek po prostu czuje się przydatny.

AW: Mówiła Pani, że skończyła szkołę w trakcie choroby?

KK: Tak, chodziłam na egzaminy w maseczce. W związku z tym chciałabym spróbować na przykład pracy w nowym zawodzie. Ale też chciałabym, żeby powstał tutaj jakiś ośrodek pomocy dla ludzi z takimi problemami jak moje. Miejsce, gdzie ludzie mogliby chociaż porozmawiać o tym.

AW: Czy zmienił się tryb życia, który Pani teraz prowadzi?

KK: Częściej wychodzę z domu wtedy, gdy ktoś coś zaproponuje, np. na basen, w góry. A kiedyś to było tak, że nie chce mi się, a może jutro... Teraz mam świadomość, że może przecież tego czasu zabraknąć. I chcę to przeżyć, zobaczyć, bo z siedzenia w domu często nic nie wynika.

AW: Jakie jest Pani przesłanie dla innych chorych?

KK: Muszę powiedzieć, że taka choroba to bardzo ciężkie przeżycie. Ale przede wszystkim – zwłaszcza na początku – nie należy odbierać sobie nadziei. Trzeba wierzyć w to, że naprawdę się uda. Trzeba walczyć, nie poddawać się, pomimo tego że nieraz będzie bardzo trudno. Powinno się żyć dla tej chwili, która nastąpi po trudnym okresie i w której spotka nas jeszcze bardzo, bardzo dużo dobrego. Gdy zachorowałam, najpierw myślałam, że teraz to już nic dobrego nie może mnie spotkać. Ale to nieprawda. Człowiek w takich chwilach nie powinien koncentrować się na tym, co mu się przydarzyło i co go boli. Powinien całą tę siłę przeznaczyć na odkrycie tego, co zrobić, by było lepiej. Nie należy pielęgnować swojego bólu, lecz szukać tego, co da siłę i radość. Wydaje mi się, że wszystko dzieje się po coś. I nawet jeśli to jest straszne wydarzenie, być może stanowi ono po prostu szansę, żebyśmy stali się naprawdę szczęśliwi. Ludzie często nie mają odwagi zmienić swojego życia, tkwią w różnych sytuacjach, w których są nieszczęśliwi, sparaliżowani przez strach. I dopiero pewne rzeczy, które ich spotykają, wyzwalały w nich siłę i odwagę, by coś zmienić.



Katarzyna Lepa z Warszawy, pełnomocnik Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Szpiczaka, córka – niestety zmarłego już – pacjenta Romana Radałowicza

AW: Chciałabym, abyś opowiedziała o swoich doświadczeniach związanych z chorobą taty. Zaczniemy od tego, jakie były pomiędzy wami relacje, gdyż to z pewnością ma duże znaczenie dla twojego przeżywania jego choroby.

KL: Byłam bardzo związana z tatą. To była taka swoista symbioza. Relacja, która na zewnątrz mogła wydawać się nawet trochę dziwna. Ale nic dziwnego w niej nie było. Byliśmy po prostu do siebie bardzo podobni, podobnie czuliśmy i myśleliśmy. Poza tym pracowaliśmy z sobą ładnych parę lat, a jeśli spędza się z sobą tyle czasu, to często tak bywa. Poza pasjami zawodowymi oboje mieliśmy też jakąś potrzebę funkcjonowania z ludźmi i dla ludzi. Ojciec podejmował wiele aktywności o charakterze charytatywnym, ja natomiast kontynuowałam te projekty. W końcu także w życiu osobistym zdarzało się tak, że wiedziałam, iż jest to jedyny facet, na którego tak naprawdę mogę liczyć.

AW: Jak zaczęła się choroba taty?

KL: Zaczęło się w ten sposób, że kiedyś wrócił z wakacji i dostał podskórnych wylewów w dziwnych miejscach. Oczywiście wcześniej, podobnie jak innych chorych ze szpiczakiem, pobołowały go kości, leczył się u ortopedy itd. Bardzo niepokoiły mnie te wybroczyny, które się pojawiały w różnych miejscach na ciele. Nawet pod oczami miał takie czarne obwódki, ale tłumaczyliśmy to tym, że wyniki badań krwi były dosyć złe. Namówiłam ojca, aby zrobił dalsze badania. Ponieważ rodzice byli wtedy na wakacjach, zobowiązałam się je odebrać. Dzień odbioru wyników pamiętam bardzo dobrze, bo trudno jest go zapomnieć. Akurat stałam na parkingu, kiedy znajoma zadzwoniła i powiedziała, że jest podejrzenie nowotworu, podejrzenie z dużą dozą prawdopodobieństwa. Początkowo czułam się prawie jak sparaliżowana. Gdy już mogłam się ruszyć, pojechałam natychmiast do siostry. Potem wróciłam do domu i ze stanu absolutnej rozpacz – takiej, że wydaje się, iż świat się zawalił – natychmiast popadłam w stan przejawiający się potrzebą i koniecznością działania. Zresztą tę cechę mam także po ojcu. W domu usiadłam do komputera i przez cztery doby szukałam wszelkich informacji na temat szpiczaka. Co gorsza, w tamtym czasie był on chorobą, o której mało się pisało, więc szukałam zasadniczo na stronach anglojęzycznych.

AW: Ile lat temu to było?

KL: W 2005 roku. To, ile się zmieniło w ciągu tych lat pod względem zasobów informacji, jest nieprawdopodobne. Ale dużo zmian nastąpiło także w obszarze medycyny, pojawiły się lepsze leki, wydłużyła się średnia przeżycia itp. Choć oczywiście można ubolewać nad tym, że wraz z wydłużeniem życia nie poprawił się znacząco komfort życia chorych, ze względu na działania niepożądane tych leków, to i tak jest to duże osiągnięcie. Dla mnie każdy dzień z ojcem byłby istotny.

AW: Co było dalej?

KL: Dalsze badania, niestety, potwierdziły rozpoznanie. Mimo że wszyscy wokół już wiedzieliśmy, tata wciąż jeszcze nie. W każdym razie uznałam, że jeśli ma się o tym dowiedzieć, to powinien to usłyszeć ode mnie. Nie będę ukrywać, że jak już doszło do rozmowy, to była ona idiotyczna. Wymyślałam jakieś cuda, mówiłam mu, że już sporo przeczytałam i że wiem, jak będzie przebiegał ewentualny scenariusz leczenia, gdzie i co itd. Ale tata był bardzo silnym mężczyzną, więc zareagował tak, jak właściwie powinnam się spodziewać. Po prostu tak bardzo mnie kochał, że jemu zależało przede wszystkim na tym, żeby mnie chronić. Zresztą potem umiejętnie to wykorzystywałam. Jak tylko widziałam, że on się załamuje, to pokazywałam, że ja sobie z tym nie radzę, i to działało. Uruchamiał wtedy ten mechanizm chronienia mnie i wiedział, że musi zebrać się w sobie i walczyć.

AW: Jak przebiegało leczenie?

KL: Pobył ojca w szpitalu wspominam bardzo źle. Trafił tam w sierpniu, miał wyjść wkrótce, a wyszedł w lutym. A więc był tam przez siedem miesięcy, a ja oczywiście towarzyszyłam mu niemal codziennie. Trzy razy był w stanie śmierci klinicznej, przeszedł

sepsę. Były takie momenty, że chciał popełnić samobójstwo. Na szczęście spotkaliśmy lekarza, który zawziął się, poświęcił sporo czasu i wyprowadził ojca z tej sepsy. Ale to, co wtedy czułam, to była bezradność. Najgorsze było to, że nic nie można zrobić, żeby było lepiej. Nie tylko w związku z chorobą, ale także warunkami leczenia w naszych szpitalach. Ponieważ mieliśmy możliwości finansowe, postanowiliśmy wspomóc nieco szpital. Na przykład wymieniliśmy okna na całym oddziale. Niestety procedury urzędnicze zamiast wspomagać takie inicjatywy, stwarzają raczej przeszkody w podejmowaniu podobnych przedsięwzięć. Liczne problemy natury formalnej i organizacyjnej pojawiły się także wówczas, gdy postanowiliśmy zakupić bardzo kosztowne urządzenie medyczne, to znaczy rentgen do wkluc centralnych, na który szpital nie było stać. Okazało się, że nie można tego zrobić tak po prostu. Rzeczywistość okazała się bardzo smutna.

Wracając jednak do pobytu taty w szpitalu, jak już mówiłam, spędził w nim siedem miesięcy. W grudniu miał przeszczep, który się udał, i nastąpiła remisja. Po powrocie do domu był bardzo, bardzo słaby, niemniej jednak wydawało się, że wszystko jest w porządku. Niestety po miesiącu wyniki badań zaczęły się pogarszać i nastąpił nawrót choroby, w dodatku bardzo gwałtowny. Lekarze powiedzieli, że w gruncie rzeczy niewiele mają do zaproponowania. Wtedy zdecydowaliśmy o podjęciu leczenia niekonwencjonalnego, bo tata stwierdził, że już niczym nie ryzykuje. Okazało się, że leczenie zadziało. Oczywiście lekarze, którzy sprawowali nad ojcem kontrolę medyczną, wiedzieli o podejmowanych przez nas próbach. Przez półtora roku do dwóch lat tato doskonale funkcjonował i był w pełni sił. A więc był taki okres, że wszystko układało się bardzo dobrze, mimo że oprócz szpiczaka zdiagnozowano u niego dodatkowo amyloidozę, a więc równie groźną i wyniszczającą chorobę. Niestety tymczasem moja córka zachorowała na czerniaka, a około dwóch lat temu u mamy także zdiagnozowano nowotwór. Niestety u taty nastąpił nawrót choroby, a pogorszenie następowało niemal z dnia na dzień, jak po równi pochyłej. Namawiałam go na powrót do szpitala i leczenie bortezomibem, i chociaż bardzo tego nie chciał, zgodził się.

Mama niestety zmarła. W przeddzień jej śmierci tata wziął pierwszą dawkę bortezomibu i miał za trzy dni wrócić do szpitala. Nieoczekiwanie ja sama trafiłam do szpitala, gdzie musiałam być operowana – nie udało mi się nawet być na pogrzebie mamy. Natomiast tata po ceremonii wrócił do szpitala na kolejne podanie bortezomibu. Ja, leżąc w szpitalu, dowiedziałam się, że tego samego dnia zmarł.

AW: Choroba taty dotknęła was wszystkich niemal dosłownie...

KL: Tak. Można wręcz powiedzieć, że choroba jednego członka rodziny jest chorobą całej rodziny. Nie jesteśmy wyizolowanymi elementami, połączonymi jedynie widoczną nicią pokrewieństwa czy więzami formalnymi, ale całym systemem niewidocznych połączeń emocjonalnych. Często słyszy się, że mąż zmarł na raka, a potem żona zmarła na raka. Choroba jest tak ogromnym stresem dla innych członków rodziny, nawet jeśli nie zdają sobie pełni z tego sprawy, że po jakimś czasie – o ile nie uporają się z tym psychicznie – daje o sobie znać. Mówiąc krótko, psychika ma ogromne znaczenie. Warto więc pomyśleć o tym wówczas, gdy znajdziemy się w podobnej sytuacji, i poszukać odpowiednich narzędzi wsparcia. Nie powinniśmy pozwolić na to, by choroba zniszczyła więcej niż to, czego nie da się już uratować.

AW: Jak udaje ci się teraz radzić z tym, co przeżyłaś?

KL: Wyparłam to chyba. To znaczy jeszcze nie przeżyłam swojej żałoby. Od tamtej pory nie uroniłam ani jednej łzy, chociaż mam potrzebę płakania. Poza tym czuję, że to wszystko stało się po to, żeby mama nie była gdzieś tam sama. Mam nadzieję, że rodzice są gdzieś razem i czuwają nade mną.

AW: Chciałabym zapytać, czy mimo wszystko te doświadczenia wniosły coś pozytywnego w twoje życie, choć pytanie to wydaje mi się nie na miejscu.

KL: Nauczyły mnie, że trzeba się cieszyć każdą chwilą, każdym dniem i każdym drobiazgiem.



Jan Musiał, niestety, zmarł 6 maja 2011 r. w wieku 57 lat, leczył się 5 lat. Mieszkał z żoną Lucyną i 17-letnim synem w Jeleniej Górze. Z zawodu był chirurgiem.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

JM: To wszystko zaczęło się od bardzo dziwnego zdarzenia. Byłem wówczas w pracy, wyszedłem na balkon i po prostu kichnąłem. Strasznie mnie wtedy zaboląły żebra, wręcz nie mogłem się ruszać. Wkrótce okazało się, że żebro po prostu się złamało. Po paru dniach zapomniałem o tym. Upłynęło jednak kilka miesięcy i zacząłem się robić coraz słabszy. Najpierw trudności sprawiało mi chodzenie po schodach, ale pomyślałem sobie, że to osłabienie jesienne. Potem już nawet zwykłe chodzenie stanowiło problem. W końcu po długim czasie ignorowania tych objawów postanowiłem zrobić badania. Gdy otworłem kopertę z wynikami i zobaczyłem trzycyfrowe OB oraz parametry świadczące o niedokrwistości itd., pomyślałem sobie, że to jakiś rodzaj raka, na przykład szpiczak.

AW: Przyszedł Panu wtedy do głowy między innymi szpiczak?

JM: Tak. Czasami przypomina się taka wiedza książkowa, którą się kiedyś zdobyło. W każdym razie pomyślałem sobie, że nie będę natychmiast informował o tym domowników. Zwróciłem się do koleżanki, która jest hematologiem, i nie mówiąc jej, że to są moje wyniki, zapytałem, co ona o nich sądzi. Zasugerowała dodatkowe badania, które należałoby jeszcze zrobić, więc musiałem się zdecydować na hospitalizację. W szpitalu okazało się, że wystąpiły dodatkowo objawy niewydolności nerek.

Patrząc na to z perspektywy czasu, muszę przyznać, że człowiek jest trochę dziwny. Żeby do tego stopnia tłumaczyć sobie na różne sposoby swoje dolegliwości? Na przykład opuchnięte nogi kładłem na karb zylaków.

AW: Nie wiem, czy powinnam pytać lekarza, czy miał jakąś wiedzę na temat choroby?

JM: Niby miałem. Ale była to wiedza szczątkowa. Szpiczakiem zajmują się hematolodzy, być może interniści też sporo wiedzą na ten temat, natomiast chirurdzy mało.

AW: Co Pan czuł, gdy potwierdziła się diagnoza?

JM: Na początku zaskoczenie. Potem trochę żal, że to już teraz. Ale trwało to około dwóch, trzech dni. Następnie trzeba było zająć się po prostu działaniem.

AW: Pojawiło się pytanie „Dlaczego ja?”

JM: Tylko przez chwilę. Skoro kiedy spotyka nas coś dobrego, nie zadajemy tego pytania, to i w odwrotnym przypadku nie ma ono sensu. Po tylu latach pracy w szpitalu przyzwyczailem się do tego, że na świecie po prostu są ludzie chorzy. I nie jest to ani żadna kara, ani dopust Boży. Trafiło i tyle. Poza tym zahartowały mnie doświadczenia rodzinne. Mój brat chorował przez osiemnaście lat na ziarnicę.

Natomiast myśli, które mnie faktycznie nachodziły, dotyczyły raczej mojej rodziny i tego, jak oni sobie poradzą. Żona nie pracowała, dziecko było małe, więc zasadniczym pytaniem było „Co oni zrobią?”. Martwiło mnie także, że być może nie dowiem się, co będzie dalej.

AW: Jak zareagowały osoby bliskie na wiadomość o Pana chorobie?

JM: Żona się martwiła, ale doszła do wniosku, że samo martwienie się nic nie da, więc zaangażowała się w szukanie lekarza. Rodzice byli bardzo przestraszeni, bo okazało się przecież, że już drugi syn kruszy im się na to samo. Natomiast część bliskich, czego oczywiście nie potępiam, unikała tego tematu. Czasami ktoś mówił mi, że nie wie, jak się zachować i co powiedzieć. Odpowiadałem wtedy: po prostu przyjdź i powiedz „dzień dobry”. W każdym razie doszedłem do wniosku, że nie od parady jest przykazanie: chorych nawiedzać. Widocznie nigdy nie byli ochotczo nawiedzani przez innych ludzi.

AW: Jak przebiegało leczenie?

JM: W kolejnych szpitalach doprowadzono do porządku zniszczone chorobą nerki i szybko uzyskano remisję, mimo że początkowo prognozowano mi kilka miesięcy życia.

AW: Jak widać, przekroczył Pan prognozę o kilkaset procent.

JM: W dodatku w jednym ze szpitali powiedziano mi, że na pewno nie wrócę do pracy. Co najwyżej mogę być na rencie, o ile oczywiście przeżyję. Na szczęście zmieniliśmy ten szpital na specjalistyczną klinikę hematologii, z której jestem bardzo zadowolony. Wracając jednak do leczenia, polegało ono na uprzednim przygotowaniu do autoprzeszczepu, a następnie wykonaniu samego zabiegu. Przy pierwszym przeszczepie przeżyłem sepsę. Mimo to gdy przy kolejnej wznowie choroby zaproponowano mi drugi przeszczep, zgodziłem się bez wahania.

AW: Co było najistotniejszym wsparciem psychicznym przez lata choroby?

JM: Po pierwsze, przekonanie, że medycyna da sobie z tym radę. Po drugie, na pewno bliscy. Natomiast nie miałem wtedy ochoty na czytanie, oglądanie TV czy słuchanie muzyki, chociażby po to, żeby zapomnieć o chorobie. Na przykład muzyka, której na początku słuchałem, tak mi się kojarzy z tą chorobą, że mi obrzydła do dziś.

LM (żona Pana Jana): Muszę dodać, że istotnym wsparciem byli dla nas przyjaciele aktorzy. Kiedy mąż był w strasznej depresji, wymyślili, że mam go przywieźć do teatru i że nie ma problemu z tym, by rozłożyć taki specjalny fotel do leżenia w przejściu. Jak wyszedł wtedy z własnego pokoju, nastąpił u niego ogromny przełom.

AW: Powiedziała Pani, że mąż był w strasznej depresji. Dotychczas się do niej nie przyznał.

JM: Jak to nie? Mówiłem, że nawet nie chciałem nic czytać.

LM: Był w depresji. Krótko, ale był. Nie wolno było wtedy na niego patrzeć ani wchodzić do pokoju.

JM: Bo z mężczyznami jest tak, że albo udają, że są bardzo chorzy, albo że nic im nie jest. Normalnych nie ma.

LM: Przy ostatniej wznowie też się jakoś podłamał. Zawsze go to mobilizowało, a ostatnio powiedział do lekarza, że mu się już po prostu nie chce.

JM: Cóż, jestem po dwóch przeszczepach. Po kolejnej wznowie muszę liczyć jedynie na nowe leki, a z tym jest problem. Z różnych względów nie mogę mieć pewności, że ten lek dostanę. Być może rzeczywiście tym razem coś tąpnęło, ale już jest lepiej. W każdym razie, wracając do problemu wsparcia, przypomniało mi się jeszcze, że bardzo pomógł mi pacjent, z którym leżałem przez jakiś czas w szpitalu. Stasiu, bo tak miał na imię, zajmował się mną w ciężkich chwilach. Jak już nic nie chciałem robić, to straszył mnie, że zadzwoni do żony. Budził mnie, żebym coś wypił i zjadł, żebym poszedł do toalety. Nauczył mnie wielu praktycznych rzeczy, o których lekarze nie informują pacjentów.

LM: Stasiu za wszelką cenę chciał go przywrócić do życia. Włączał muzykę, którą mąż lubił, telewizor, mierzył mu gorączkę, parzył herbatkę. Niesamowity człowiek. Rok temu byliśmy na jego pogrzebie, gdyż zmarł po dziewięciu latach leczenia się na szpiczaka.

AW: A starzy przyjaciele i znajomi?

JM: Muszę stwierdzić, że jak się choruje, to traci się około dwóch trzecich znajomych.

LM: Krzysztof Kolberger mówił, że choroba czyni spustoszenie nie tylko wewnątrz człowieka, ale także na zewnątrz. W każdym razie ci znajomi, którzy zostają, okazują się prawdziwymi przyjaciółmi.

JM: Ale trzeba też podkreślić, że teraz większość ludzi rozmawia o interesach, jaki samochód wziąć w leasing i za ile, ile zapłacić, bo frank poszedł w górę. I właściwie to nie bardzo jest o czym z nimi rozmawiać. Do teatru nie chodzą, książki nie przeczytają, nie mówiąc już o tym, że problemy chorych ich nie interesują.

LM: Gdy mąż zaczął znowu pracować, to część kontaktów wprawdzie się odnowiła, ale my się zmieniliśmy. Jakoś tak się stało, że nas już nie bawi to, co bawi większość ludzi, i odwrotnie.

JM: Wiele razy zastanawiałem się, czego jako chory oczekiwałbym od innych ludzi. Na pewno nie lubię pytań grzecznościowych w rodzaju „Jak się czujesz?”, podobnie jak banalnych stwierdzeń „Nie martw się, wszystko będzie dobrze”. Myślę, że chciałbym, aby umieli po prostu przyjść i normalnie pogadać o głupotach.

AW: Coś jeszcze pomagało przetrwać chorobę?

LM: Przez przypadek trafiliśmy na warsztaty psychologiczne (program Simontona) w Bukowinie Tatrzańskiej, przeznaczone dla chorych na raka oraz ich rodzin. Dużo nam dały.

AW: Wiara stanowiła jakieś wsparcie?

JM: Kiedy człowiek jest zdrowy, kwestie wiary i spraw ostatecznych odkłada na przyszłość i na ogół mało go one poruszają. Natomiast zgodnie z maksymą: jak trwoga, to do Boga, choroba trochę zmienia. W każdym razie do mnie – heretyka, przyprowadzili kiedyś księdza, który również choruje na szpiczaka, i stwierdzili, że powinienem się z nim dogadać. Na początku to właściwie nie wyobrażałem sobie, o czym mam z nim dyskutować. Ksiądz ostatecznie przyszedł, a rozmowa faktycznie się nie kleiła, do momentu kiedy pochwalili się, że był kapłanem w szpitalu górniczym w Wałbrzychu. Z wielu względów miałem sentyment do tego szpitala, więc lody zostały przełamane. Potem okazało się, że jest po prostu wspaniałym człowiekiem. Obecnie bardzo się przyjaźnimy, a z tą przyjaźnią przyszła spowiedź, sakrament chorych przed przeszczepem itd.

LM: Oczywiście ksiądz – gdy tylko coś się z mężem dzieje – odprawia msze w jego intencji.

AW: Czy choroba zmieniła jakoś relacje między Panem a żoną?

JM: Zawsze były bardzo dobre.

LM: Nie. Już wcześniej musieliśmy walczyć z wieloma przeciwnościami losu i zawrzeć silny sojusz. Począwszy od tego, że nasze rodziny nie akceptowały przez długi czas naszego małżeństwa, poprzez to, że urodziło nam się chore dziecko, a skończywszy na chorobie męża – musieliśmy się zjednoczyć.

AW: Czy zmienił się w pewnym stopniu Pana tryb życia?

JM: Oczywiście, że tak. Zdecydowanie mniej pracuję. Więcej wypoczywam. Mam wolne wszystkie weekendy, co przed chorobą było rzadkością. Polineuropatia, częste osłabienie sprawiają, że mniej chodzę po górach, nie jeżdżę na nartach i rowerze, ostrożniej korzystam z samochodu. W związku z chorobą straciłem zaufanie do własnego ciała. Kiedyś mogłem na nie liczyć, teraz nie zawsze. Jeżeli ktoś nas zawiedzie, można to jakoś przeżyć. Jeżeli zawodzi nas własne ciało, to prawdziwe nieszczęście. I nawet nie mogę się na nie pogniewać, bo innego nie mam pod ręką.

AW: Czy pod wpływem choroby pojawiły się jakieś nowe wyzwania czy cele?

JM: Żeby radzić sobie z guzikami. Nie stawiam już górnolotnych celów, chcę po prostu móc wstać, umyć się, ubrać. Uczę się cieszyć drobnymi, codziennymi rzeczami.

LM: Jak to? Wczoraj mówiłeś, że wyznaczyłeś sobie taki cel, aby pozostawić po sobie ślad i pomóc wybudować Centrum Leczenia Szpiczaka.

JM: No tak, chciałbym dodać jakąś cegiełkę.

AW: Jakie byłoby Pana przesłanie dla innych chorych?

JM: Po pierwsze, nie należy tracić nadziei, gdyż przy dzisiejszym stanie wiedzy medycznej jest to choroba możliwa do leczenia. Na moim przykładzie widać, że przez lata można tą chorobą jakoś kierować. Po drugie, radziłbym znaleźć sobie dobry ośrodek leczenia szpiczaka i lekarza, któremu można zaufać. Jak mówi prof. Cezary Szczylik, zaufanie i dobre relacje z lekarzem prowadzącym to więcej niż połowa sukcesu. A kiedy już się coś wybierze, należy się tego trzymać, a nie szukać innych środków, np. w internecie. Po trzecie, należy zainteresować się takimi metodami wsparcia jak psychoterapia. Nie bać się tego. Po czwarte, należy spróbować powrócić do pracy. To bardzo poprawia samopoczucie. I po piąte, należy dbać o życzliwy stosunek do świata i innych ludzi oraz nie wstydić się mówić o swojej chorobie.



Maria Pytka, 53 lata, choruje od 4 lat. Ma dwoje dorosłych dzieci. Obecnie mieszka z synem w Tarnowie. Z wykształcenia jest dyplomowaną masażystką. Zajmuje się również kosmologią i kończy dwuletnie studium policealne. W przyszłości chciałaby otworzyć własny gabinet.

AW: Jak zaczęła się Pani choroba?

MP: Zastanawiając się nad przyczynami mojej choroby, dochodzę do wniosku, że znaczną rolę odegrał chyba stres. Wcześniej chorowałam na reumatoidalne zapalenie stawów, około dziesięć lat przed zdiagnozowaniem szpiczaka. Niemniej jednak jakiś

czas przed chorobą przeżyłam ogromny wstrząs. Straciliśmy wszystko: dom, majątek. Było nam bardzo trudno żyć, bo nie mieliśmy pieniędzy i mieszkania. Dzieci nie były jeszcze samodzielne, córka studiowała. I ten ciężar musiałam praktycznie sama unieść na plecach. Wydaje mi się, że to wpłynęło istotnie na moje zdrowie.

AW: Ile lat przed chorobą to się stało?

MP: Jakies trzy lata. To były przeżycia, których się nie da opisać. Zostałam sama z dziećmi, bez rodziny. Dopiero potem, kiedy zauważyli, że nie radzę sobie w tej sytuacji, zaczęli mi pomagać.

AW: Jak zaczęła się sama choroba?

MP: Na początku były problemy reumatoidalne, na które leczyłam się przez długi czas. Przełom nastąpił jednak, kiedy poszłam do mamy na Wigilię i już prawie nie mogłam wrócić do domu. Byłam tak słaba, że z trudnością robiłam każdy krok. Gdy w końcu dotarliśmy do domu, syn natychmiast zadzwonił po pogotowie. Zostałam zabrana do szpitala w Tarnowie.

AW: Jak długo Pani przebywała w tym szpitalu?

MP: Dwa tygodnie. Mój stan okazał się bardzo ciężki. Wszyscy mówili, że to koniec i że umieram. Chyba byłam jedną z najciężiej chorych pacjentek na oddziale.

AW: A jak długo w sumie była Pani hospitalizowana?

MP: Pół roku.

AW: Czy wiedziała Pani wcześniej, co to jest szpiczak?

MP: Nie miałam zielonego pojęcia. W ogóle nie wiedziałam, co mi jest, ale też jakoś szczególnie nie szukałam informacji na ten temat.

AW: Bardzo długo leżała Pani w szpitalu. Jak wspomina Pani ten pobyt?

MP: W gruncie rzeczy najbardziej uciążliwe było dla mnie samo leżenie tam przez tak długi czas i ten szpitalny nastrój. Niektóre osoby płakały. No i nieustające bóle biodra, które były szczególnie dokuczliwe. Poza tym wpadłam w śpiączkę, zdaje się po chemioterapii. Zresztą nawet dwukrotnie, z tego co pamiętam. Córka opowiadała mi, co się ze mną wtedy działo. W każdym razie to tak, jakby po kilka dni mnie nie było. Przebywałam niejako w innym wymiarze, widziałam na przykład te osoby, z którymi się dopiero teraz spotykam.

AW: Czy zdawała sobie Pani wówczas sprawę, co się wokół dzieje?

MP: Nie. Dopiero gdy już zaczęłam wychodzić z tego stanu, słyszałam głos córki i podobno tylko na jej głos reagowałam.

AW: Jak długo trwał w Pani przypadku powrót do względnej sprawności po leczeniu szpitalnym?

MP: Długo. Strasznie długo. Jakies półtora roku byłam bardzo, bardzo słaba.

AW: Jak zareagowały dzieci na Pani chorobę?

MP: Bardzo to przeżyły. Córka mieszka obecnie w Paryżu, ale gdy dowiedziała się, że jestem w szpitalu, natychmiast przyjechała. Siedziała przy mnie całe pół roku. Myła mnie i karmiła, bo nie miałam apetytu. Syn, który mieszka ze mną, także bardzo się zaangażował. Muszę przyznać, że dzieci doskonale się mną opiekowały. Mam wspaniałą rodzinę. Życzyłabym każdej mamie mieć takie dzieci, jakie ja mam.

AW: Jak zachowali się przyjaciele i znajomi w tej sytuacji?

MP: Nikt nie wiedział. Nie opowiadałam nikomu poza rodziną. Nie chciałam, aby przychodził mnie ktoś odwiedzać w szpitalu, bo to mało komfortowe. Wołałam, żeby mnie nikt nie oglądał w takim stanie. Nie bolało mnie nic poza biodrem, ale po prostu nie czułam się dobrze. No i zawsze lubiałam być elegancka i zadbana, a w takim stanie wiadomo, jak się wygląda.

AW: Czy zadawała sobie Pani kiedykolwiek pytanie „Dlaczego mnie to spotkało?”

MP: Nie. Nie miałam takiego poczucia, że jest mi źle. Dzieci się mną tak wspaniale opiekowały, że nigdy wcześniej tak dobrze w życiu nie miałam. Zresztą jestem osobą głęboko wierzącą. Zawsze byłam, ale te doświadczenia jeszcze to wzmocniły. Wierzę, że nie jesteśmy tutaj sami, jesteśmy po coś, a tam Ktoś na nas czeka. Zresztą wszyscy znajdujemy się tu na ziemi tak jakby na moście, przez który jedynie przechodzimy. Nic trwałego tu nie zbudujemy i nic z sobą nie weźmiemy. W związku z tym jest mi obojętne, czy odejdę teraz, czy za dziesięć lat. Każdy musi odejść. Najważniejsze jest to, by żyć w zgodzie ze swoim sumieniem. Być dobrym, uczciwym człowiekiem albo przynajmniej nie robić komuś krzywdy, jeśli już się mu nie pomaga.

AW: Czy jakoś zmienił się Pani tryb życia?

MP: Jestem bardziej aktywna. Mam inne spojrzenie na wszystko. Stałam się bardziej dojrzała, pewna siebie, wiem, czego chcę.

AW: Czy pojawiły się jakieś nowe cele?

MP: Tak, obecnie udzielam się na przykład w hospicjum. Chodzę tam jako wolontariuszka już drugi rok. Zapisalam się też do szkoły, a właściwie już w styczniu ją skończę. Było bardzo dużo materiału, nieraz do pierwszej w nocy się uczyłam. Po drugim semestrze chciałam co prawda zrezygnować, tyle było pracy, ale syn mówił „Mamus, nie rezygnuj”.

AW: Rozumiem, że plan na najbliższy okres to otwarcie gabinetu?

MP: Tak. Bardzo bym tego chciała. Nie lubię siedzieć w domu i nic nie robić.

AW: Jakie jest Pani przesłanie dla innych chorych?

MP: Przede wszystkim nie bać się. Wszystko jest w rękach Najwyższego. Jeśli mamy żyć, to będziemy, a jeśli zostało nam parę miesięcy czy parę tygodni, to trzeba się z tym pogodzić i odejść. Co nas tu może trzymać? Ludzie tak biegną, a nie wiedzą dokąd i za czym. Nikt się nawet nie zastanowi, po co tu przyszliśmy, co powinniśmy zrobić. Dla mnie najważniejsze są dzieci, rodzina, dobry przykład. Nauczenie ich mądrości i szlachetnego życia.



Roman Sadzuga, lat 48, choruje od 10 lat. Mieszka w Olsztynie, ojciec dwóch studiujących córek. Obecnie na rencie. W latach 2004–2009 pełnił funkcję prezesa zarządu firmy zajmującej się zmianą przeznaczenia gruntów i obrotu gruntami. Przygotowuje powołanie nowej spółki, która będzie się zajmowała nieruchomościami. Od 2005 roku prowadzi Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Szpiczaka.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

RS: Kilikutygodniowe doraźne leczenie zapalenia lewego ucha środkowego, a raczej brak skuteczności tego leczenia, spowodowało konieczność hospitalizacji na oddziale laryngologii przy poliklinice w Olsztynie. Po badaniach okazało się, że zaatakowany zostałem przez silną bakterię (pałeczkę ropy błękitnej), z którą niestety – prawdopo-

dobnie już z powodu szpiczaka – organizm nie mógł sobie poradzić. Po trzech dniach leczenia pani doktor, która opiekowała się mną na oddziale, zlikwidowała bakterię, ale pomimo wręcz książkowej morfologii zaniepokoiła się wysokim OB. Stwierdziła, że nie wypuści mnie ze szpitala, zanim nie znajdzie przyczyny. Muszę też dodać, że przez co najmniej osiem poprzednich lat żaden lekarz, który wpisywał mi coroczne badania do karty zdrowia, nie zwrócił uwagi na to, że już wtedy miałem trzycyfrowe OB. Tak więc zgodnie z zapowiedzią pani doktor zleciła dodatkowe badania. Jako ostatnie wykonano badanie szpiku. Kilka dni później pierwszy raz w życiu usłyszałem słowo szpiczak, gdy zakomunikowano mi, że jestem na niego chory. Rozpoznanie potwierdzono na Oddziale Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Po około dziesięciu dniach rozpocząłem leczenie w Klinice Hematologii ówczesnej Akademii Medycznej w Gdańsku.

AW: Czy miał Pan wtedy jakąś wiedzę na temat choroby?

RS: Absolutnie żadnej. Pierwszy raz usłyszałem o niej, gdy informowano mnie o rozpoznaniu. Tak naprawdę wtedy nawet nie do końca wiedziałem, czym zajmuje się dziedzina medycyny, jaką jest hematologia.

AW: Jak Pan się czuł, kiedy zdał Pan sobie sprawę z tego, jak poważna jest to choroba?

RS: W pierwszych godzinach nic do mnie nie dotarło, w związku z czym nic absolutnie mnie nie wystraszyło. Ponieważ niewiele wiedziałem na ten temat, wydawało mi się, że nie ma się czego bać. Poza tym lekarze w sposób bardzo spokojny i profesjonalny przekazali mi tę wiadomość. Początkowo nie bałem się być może również dlatego, że – słysząc niejednokrotnie o wielu nieszczęściach i chorobach innych osób publicznych, a także rodziny i znajomych – nigdy nie dopuszczałem do siebie myśli, że to mnie może przydarzyć się coś takiego jak rak. Wręcz przeciwnie, miałem zawsze przekonanie, że to mnie nie dotyczy. A nawet wtedy, gdyby zaczęło dotyczyć, to już na pewno nie pozwolę mu się wykończyć. Taka myśl przyświecała mi po usłyszeniu rozpoznania i przyświeca do dziś w walce z chorobą.

Oczywiście miałem przez te lata wiele chwil zwątpienia. Pojawiały się one jednak tylko w początkowym okresie terapii, kiedy to przez długi czas nic nie zmieniało się w standardach leczenia, a ówczesne metody nie dawały nadziei. Dręczyło mnie wówczas ciągłe pytania: „Dlaczego ja? Cemu mnie się to przytrafiło? Cemu nie komuś innemu?” „Przecież nic złego nikomu nigdy nie zrobiłem. Po ulicach chodzi mnóstwo złych ludzi i cieszą się wybornym zdrowiem”. Wydaje mi się, że takie myśli dręczą chyba wszystkich świeżo zdiagnozowanych chorych.

Niemniej jednak pierwszy, najbardziej dramatyczny moment przerażenia, który pamiętam, nastąpił, kiedy moja młodsza, 11-letnia córka kilka dni po diagnozie przeczytała mi definicję choroby, którą odszukała w encyklopedii. Mimo że wiedziałem już przecież, co to jest szpiczak, to kiedy dziecko przeczytało mi „złośliwy nowotwór szpiku – choroba śmiertelna”, bardzo mocno mnie to przerażyło. Pamiętam, że przez parę minut nie mogłem wypowiedzieć ani słowa, i dopiero wtedy dotarło do mnie to, co powiedziała lekarka hematolog z olsztyńskiego oddziału: że średnia długość przeżycia od wykrycia szpiczaka to około czterech, maksymalnie pięciu lat. I co więcej – że dotyczy to pacjentów zdiagnozowanych we wczesnym stadium choroby. Co prawda ja takim pacjentem wtedy byłem, jednak mój młody wiek nie rokował dobrze. Na szpiczaka rzadko chorują przecież ludzie młodzi (miałem 38 lat), a jeśli już chorują, to choroba ma najczęściej bardzo agresywny przebieg. Tak więc kilka godzin po zdarzeniu z córką nie mogłem przyjść do siebie. Otrząsnąłem się jednak szybko i wkrótce powrócił stan zaciętrzewienia oraz nastawienie na walkę z chorobą.

AW: Jak zareagowały na wiadomość o Pana chorobie osoby bliskie?

RS: Matka bardzo długo przy każdym naszym spotkaniu płakała i nie mogła zrozumieć, że syn może wcześniej opuścić ten świat niż ona. Mnie takie zachowanie nie pomagało, ale rozumiałem je, bo to przecież matka. Ojciec, który niestety zmarł kilka lat temu, także się martwił, ale widział zawziętość i pewność siebie u mnie, więc przyjmował moją chorobę dosyć normalnie. Z biegiem czasu przestał się w ogóle denerwować. Była żona trochę się przejęła, ale wydaje mi się, że wynikało to raczej z obawy przed materialnymi konsekwencjami mojej choroby. Kilka lat temu rozwiedliśmy się. Natomiast dzieci, mimo że wiedziały, iż sytuacja nie jest dobra i zagraża mojemu życiu, nigdy nie były bardzo przerażone. Po prostu nie pozwoliłem im myśleć, że ojciec może umrzeć. Z kolei koledzy, przyjaciele oraz znajomi zawsze byli przekonani, że na pewno sobie poradzę. Bardzo pomagało mi to w walce ze szpiczakiem.

AW: Jak przebiegało leczenie?

RS: Początek XXI wieku to przede wszystkim leczenie szpiczaka metodą autoprzeszczepu. W związku z tym również mnie dawano nadzieję na taką terapię, a nawet pewność, że się powiedzie. Sądziłem, że po przeszczepie absolutnie pozbędę się problemu i wrócę do normalnego życia. Dawałem sobie nawet określony czas na powrót do zdrowia i wszelkiej innej aktywności. Niestety, zawsze w życiu miałem pod górkę, między innymi do każdej z trzech szkół, do których uczęszczałem. Tak więc i tym razem było do przewidzenia, że terapia będzie postępowała z oporami.

Kiedy okazało się, że po kilku miesiącach leczenia w kierunku autoprzeszczepu, zebrania materiału i wyznaczenia terminu zabiegu nie można go wykonać, nastąpił u mnie drugi moment zwątpienia, zawahania się oraz strachu, a duża czerwona lampa zapaliła się w mojej głowie. Od lekarki prowadzącej leczenie dowiedziałem się, że mój stan szpiku mocno się pogorszył, a zebrany materiał nie nadaje się do przeszczepienia. Naprawdę ogarnęło mnie przerażenie. Co więcej, mój stan nie poprawiał się, a nawet pogarszał mimo stosowania wszystkiego, co w tym czasie było osiągalne w leczeniu szpiczaka. Tym samym po każdej wizycie w Gdańsku, kiedy okazywało się, że wciąż nie jest lepiej, przechodziłem krótkie okresy przerażenia. Zawsze jednak szybko powracała moja zacieklność i przekonanie, że nie wykończy mnie jakiś tam szpiczak. I choć może się to wydawać okrutne, to widok gorzej funkcjonujących ode mnie pacjentów wzbudzał we mnie przekonanie, że ja ze swoją chorobą jednak wygrywam.

Dzisiaj przyjmuję tylko talidomid (już dziewięć lat), ale szpiczak nie ustąpił całkowicie. Niby wygrywam, ale nie mogę być w pełni szczęśliwy, bo nigdy nie doszło u mnie do pełnej remisji. Mimo to mogę prawie normalnie z nim żyć.

AW: Co w tym okresie stanowiło dla Pana najistotniejsze wsparcie psychiczne?

RS: Głównie zachowanie moich przyjaciół i znajomych, spośród których kilka osób to lekarze. Oni wraz z lekarzem prowadzącym przekonywali mnie, że z każdym nowotworem można sobie poradzić, tylko bardzo ważne jest właśnie nastawienie psychiczne i przekonanie o powodzeniu w walce z chorobą.

Bez wątpienia świadomość, że mam małe dzieci, powodowała, że uznałem, iż nie mogę sobie pozwolić na to, aby mnie straciły. Dziesięć lat temu były przecież jeszcze „szczęściaczkami” i trzeba było o nie dbać. Dopiero dzisiaj wchodzi w dorosłe życie, ale przecież nadal trzeba im w tym starcie pomóc. W związku z tym wciąż mam motywację do walki. Obecnie córki są przekonane, że szpiczak nie może mnie pokonać, a takie zachowanie pozwala mi wręcz zapominać o chorobie.

AW: Wiara stanowiła jakieś wsparcie?

RS: Nigdy nie szukałem wsparcia w Bogu, ponieważ jestem ateistą.

AW: Coś jeszcze pomagało?

RS: Po roku od wykrycia choroby wróciłem do swojej pasji z młodości, mianowicie akwarystyki. W pierwszych latach choroby, podobnie jak i teraz, dawała mi wiele satysfakcji i pozwalała zapominać o problemach.

AW: Czy zmienił się Pana tryb życia na skutek choroby?

RS: Niestety musiał się zmienić. Przede wszystkim musiałem zrezygnować nawet z rekreacyjnego uprawiania kilku sportów: siatkówki, piłki nożnej, którą w młodości próbowałem uprawiać wyczynowo, tenisa, no i badmintonu, który sprawiał mi największą radość i w którego graniem kiedyś bardzo dużo. Miałem nawet uprawnienia trenerskie i prowadziłem klub sportowy. Dziś pozostały mi tylko szachy, brydż i snooker. Choroba zmieniła więc w sposób znaczący mój tryb życia. Niemniej jednak przez cały okres od rozpoznania do dziś staram się normalnie pracować zawodowo. Nawet kiedy byłem na zwolnieniu, to przez cały czas wypełniałem swoje obowiązki zawodowe, a kiedy straciłem ostatnią pracę i byłem zmuszony przejść na rentę, to bardzo szybko zająłem się obrotem nieruchomości. Po prostu aby nie mieć czasu na chorowanie i mieć z czego żyć. Dlatego uważam, że praca jest chyba moim największym wsparciem psychicznym.

AW: Czy pojawiły się w Pana życiu jakieś nowe cele?

RS: To być może bardzo banalne, ale istotnym wyzwaniem stało się utrzymanie wagi. Nie jest to łatwe, bo od dziesięciu lat muszę ograniczać ruch i unikać przeciążania kośćca, a jednocześnie brałem sterydy i wciąż przyjmuję leki, które powodują problemy z metabolizmem. W związku z tym wszelkie diety są nie do wytrzymania, a i niewiele dają. Niestety, w ciągu ostatnich dziewięciu lat przytyłem o prawie trzydzieści kilogramów. Celem z całą pewnością niebanalnym stało się także powołanie w kwietniu 2005 roku, a następnie prowadzenie do dnia dzisiejszego Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka. Działalność ta gwarantuje mi ciągły brak czasu na chorowanie, a czasami udaje mi się w różny sposób pomagać innym pacjentom. Oni z kolei też mnie wspierają, a to daje chyba najczęściej siłę na dalszą skuteczną walkę z chorobą.

Innym ważnym wyzwaniem, o którym już zresztą wspomniałem, jest dopilnowanie, aby córki mogły bez problemów się uczyć, nie martwiąc się o nic. Chcę wspierać je w ukończeniu studiów, a potem pomóc im zorganizować swoją przyszłość. Potrzeba na to jeszcze sporo czasu, a więc nie mogę myśleć inaczej, jak tylko pozytywnie.

AW: Czy zmienił się Pana stosunek do pewnych wartości na skutek choroby?

RS: Przyznam się, że nie potrafię odpowiedzieć jednoznacznie na to pytanie. Raczej nie, choć wydaje mi się, że może inaczej patrzę na codzienność. Niby robię dalekosiężne plany dotyczące życia swojego i moich dzieci, ale z drugiej strony staram się żyć pełnią życia i niczego, na co mam aktualnie ochotę, sobie nie odmawiam. Czasami mam wrażenie, że podświadomie gdzieś się spieszę. Kiedy to do mnie dociera, łapię się na tym, że jednak trochę boję się o to, co stanie się jutro i czy na pewno zwyciężę szpiczaka.

AW: Jakie byłoby Pana przesłanie dla innych chorych?

RS: Jest wiele sloganów mówiących o tym, jak to można sobie łatwo poradzić ze szpiczakiem. Ale działają one jedynie do momentu zapoznania się ze statystykami dotyczącymi choroby. I z wieloletniego kontaktu z innymi pacjentami wiem, że naprawdę niewielu z nich wierzy w swoją wygraną. Większość bardzo szybko się poddaje.

Moja dewiza brzmi: „Musisz tak żyć, abyś nie miał czasu chorować i aby własne potrzeby oraz zobowiązania wobec innych osób nie pozwalały ci zatrzymać się czy też myśleć o problemach i słabościach”.



Jakub Wróbel, 58 lat, leczy się od 6 lat. Mieszka z żoną Teresą Mazurek w Krakowie. Ma dwie córki, do rodziny należą także pies oraz kot. Obecnie na rencie, wcześniej zajmował się informatyką.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

JW: Dwa lata przed zdiagnozowaniem szpiczaka, odkręcając koło w samochodzie, nagle poczułem, że chrupnęło mi coś w kręgosłupie. O mało nie zemdląłem. Poszedłem zrobić prześwietlenie i okazało się, że są jakieś problemy. Myślę, że to był początek, zapowiedź choroby, bo kości były już po prostu kruche. Przez długi czas starałem się wykonywać różne ćwiczenia na kręgosłup. Po upływie roku od tego zdarzenia robiłem badania do renty i okazało się, że wyniki krwi nie są dobre. W dodatku coraz bardziej dokuczał mi kręgosłup. Na przykład pojechałem z żoną na wakacje i nie mogłem przejść dwustu metrów, tak bardzo drętwiały mi nogi. Kolejne prześwietlenie pozwoliło rozpoznać złamanie kręgosłupa, w związku z czym zalecono mi noszenie gorsetu. Ponadto dostałem skierowanie na rezonans i tomografię. Ponieważ jednak terminy badań były odległe, założyłem gorset i nie zamierzałem nic więcej robić. Niemniej jednak czułem się coraz gorzej i w końcu żona namówiła mnie na ponowne badania krwi. Niestety wówczas wyniki były już tak złe, że okazało się, iż muszę pozostać w szpitalu, gdzie oprócz dodatkowych badań zrobiono mi biopsję szpiku. Wtedy było już wiadomo, że to szpiczak i że mój stan jest bardzo poważny. Natychmiast przeniesiono mnie na odpowiedni oddział, gdzie podjęto leczenie.

AW: Czy wiedział Pan wówczas, czym jest szpiczak?

JW: Wtedy nic o chorobie nie wiedziałem. Ale lekarze tak ze mną rozmawiali, że wyrobiłem sobie przekonanie, że to nic groźnego i że wygram z tym bez problemu. Wiedziałem, że to nowotwór, ale skoro nie białaczka ani czerniak, to spokojnie sobie z nim poradzę. No i tak myślałem dosyć długo, właściwie aż do czasu, kiedy już ledwo chodziłem.

TM (żona Pana Jakuba): To się zmieniło, jak poczytałeś trochę w internecie.

AW: Czyli zaczął Pan poszukiwać informacji na temat choroby?

JW: Tak. Ale informacji było bardzo niewiele. Postanowiłem więc, że kiedyś zrobię stronę internetową na ten temat i że być może to się komuś przyda. W każdym razie dopiero jak trochę poczytałem, uświadomiłem sobie, jak ciężka to jest choroba. Wtedy bardzo ważne okazało się to, że widziałem w szpitalu innych chorych na to samo, którzy zdrowieją. Na przykład leżał ze mną pan, który chorował ósmy rok. Pomyślałem sobie, że mam jeszcze sporo czasu.

AW: Jak Pani zareagowała na wiadomość o chorobie męża?

TM: W pierwszym momencie przeraziłam się, ale tylko chwilowo. Zaraz potem przyszła wola działania.

AW: Co było dalej?

JW: Niestety, po dwóch i pół roku od pierwszej terapii miałem nawrót choroby. Wtedy leczyłem się już w innym szpitalu. Zastosowano nowsze leki, ale strasznie chudłem. Prawie kilogram dziennie, w związku z czym po czternastu dniach leczenia byłem bardzo słaby. Chociaż postanowiono zmniejszyć dawki leków, terapia poskutkowała tak dobrze, że kolejne badania pokazały, iż nie ma śladu choroby.

AW: Czy ujawniły się jakieś inne działania niepożądane leków?

JW: Tak. Było ich całe mnóstwo. Miałem na przykład klaustrofobię, wydawało mi się, że ściany się walą. Albo jakieś takie dziwne wizje, jak po narkotykach. Przez pewien czas miałem też kłopoty z pamięcią, jakby luki w niej. Te objawy ustąpiły, gdy zmniejszono

mi dawki leków. Pojawiła się też polineuropatia, która do pewnego stopnia ustępuje. Oczywiście po którejś chemioterapii straciłem apetyt i przestałem odróżniać smak potraw. Wydawało mi się, że czuję jakieś związki chemiczne zawarte w wędlinach, i właściwie dopiero od niedawna zaczynam je znowu jeść. Po niektórych lekach byłem obrzęknięty i musiałem brać dodatkowo inne preparaty, aby ta opuchlizna zeszła. Pleśniawki w ustach, zanokcica itd. No i oczywiście straszne osłabienie. Słabość i niemoc taka, że mimo iż bardzo chciałoby się coś zrobić, jednak się nie da.

TM: W dodatku nie zawsze chciał dać sobie pomóc. Ale przełamywał to. Na przykład nie było dnia, w którym zaniedbałby toaletę z powodu braku siły.

AW: Czyli był Pan dobrym pacjentem?

JW: Wychodzę z założenia, że jeśli ktoś mądrzejszy ode mnie mówi, że mam robić to czy tamto, to nie będę się wygłupiał.

TM: Tak. Muszę potwierdzić, że był bardzo solidnym pacjentem. Pilnował higieny oraz wszelkich innych zaleceń.

JW: Wracając do działań niepożądanych, muszę przyznać, że minusem tej choroby jest również to, że człowiek czasem zmienia się zewnętrznie. W każdym razie ja się zmieniłem. Spotkałem kiedyś kolegę ze szkolnych lat i wstydziłem się do niego podejść. To niestety mój słaby punkt, przejmuję się tym.

AW: Czy w Pana przypadku brano pod uwagę przeszczep?

JW: Tak. Przy pierwszym rzucie choroby po chemioterapii pani doktor proponowała mi przeszczep. Nie zgodziłem się. Obok mnie leżał w szpitalu 40-letni pacjent, który leczył się na ziarnicę złośliwą. Zgodził się na przeszczep, niestety potem zaatakowała go sepsa i umarł. Gdy dowiedziałem się o tym, przestraszyłem się. Po nawrocie choroby również proponowano mi przeszczep, ale także omówiłem.

AW: Kto lub co stanowiło dla Pana największe wsparcie podczas choroby?

JW: Oczywiście największym wsparciem była dla mnie małżonka. Robiła mi dodatkowe badania, podłączała kroplówki w domu, mimo że uciekałem i się awanturowałem. Jest dla mnie największą podporą. Ale także córka Karolina, która często pyta, jak się czuję itd. To bardzo miłe z jej strony i wiele dla mnie znaczy.

AW: Przyjaciele?

JW: Zachowywali się jak zwykle – i bardzo dobrze. Po prostu normalnie. Nie było jakichś nadmiernych odwiedzin czy przesadnego patosu w ich zachowaniu. Co prawda, większość z nich nie miała pojęcia, czym właściwie jest szpiczak, i być może dlatego tak to wyglądało. Myślę jednak, że okazali się bardzo w porządku. Nawet dalsi znajomi się spisali.

AW: Czy relacje między Panem a żoną zmieniły się jakoś pod wpływem choroby?

TM: Przed chorobą byliśmy „związkiem dojeżdżającym”. Mąż codziennie przyjeżdżał, zabiegał o względy.

JW: Znaliśmy się wiele lat, ale nie byliśmy małżeństwem. Byliśmy razem, ale nieformalnie, no i mieszkaliśmy osobno. Natomiast jak przyszedłem ze szpitala do domu, to żona już mnie nie wypuściła.

AW: To się nazywa prawdziwa miłość?

JW: Tak. Tak powinno być.

TM: Niektórych ludzi choroby dzieli, nas połączyła. Do tego stopnia, że dwa lata temu zalegalizowaliśmy nasz związek. W konsekwencji poczyniliśmy nowe plany, wyremontowaliśmy mieszkanie, myślimy o różnych wyjazdach.

AW: Czy pojawiły się u Was jakieś momenty załamania?

TM: Nie. Cały czas do przodu.

JW: Nie było czegoś takiego, że... hmm... „ja to bym już umarł”, choć były oczywiście momenty ciężkie.

AW: Coś jeszcze pozwalało zapomnieć o chorobie?

JW: Moje zainteresowania. Jestem człowiekiem renesansu, w związku z czym interesuje mnie prawie wszystko. Poza komputerami zajmowałem się fotografią, kupiłem sobie nawet nowy aparat. Zbieram płyty winylowe, gram na akordeonie. Co ciekawe, przez czterdzieści lat nie grałem i dopiero choroba wyzwoliła taką potrzebę. A właściwie to żona, jak byłem po pierwszej chemioterapii, podsunęła mi taki pomysł, żebym znów zaczął grać. I udało się, choć początki były trudne.

AW: Coś istotnego zmieniła jeszcze choroba w Pana życiu?

TM: No, ja muszę jeszcze coś powiedzieć. Mąż zawsze był, i zresztą nadal jest, sceptyczny wobec Kościoła. Nie chodzi o to, że jest niewierzący. W każdym razie pewnego dnia jedna z koleżanek z pracy – wszystkie zresztą bardzo mnie wówczas wspierały – przyniosła mi wino, które przywozila z pewnego miejsca słynącego łaskami. Co ważniejsze, była do niego dołączona modlitwa o uzdrowienie chorych. Zapytała, czy może Kuba chciałby spróbować. Proszę sobie wyobrazić, że to zaakceptowałem.

JW: Pomyślałem, że nie zaszkodzi, a może pomoże. Trochę na zasadzie, że tonący chwyta się brzytwy.

AW: Zadawał Pan sobie w czasie choroby pytania dotyczące spraw ostatecznych?

JW: Nie prowadzę konwersacji z Bogiem. Poza tym gdybym zadawał sobie takie pytania, to musiałbym od razu także zapytać „Dlaczego mnie to spotkało?”. A tak nigdy nie postawiłem podobnego problemu. Mówiąc krótko, jestem neutralnie nastawiony do tych spraw. Może jeszcze nie nadszedł czas na tego typu pytania. A co ty myślisz, że ja myślę?

TM: Ja myślę, że to gdzieś głęboko w tobie jest. Na przykład nosisz medalik, który dostałeś ode mnie w prezencie.

JW: Ale ja to tak na wszelki wypadek.

AW: Jest Pan przewrotny.

TM: No i zawstydził się.

JW: W każdym razie zmienimy temat.

AW: Dobrze. Czy tryb życia zmienił się jakoś?

JW: Tak. Po pierwsze, kiedyś więcej jeździliśmy, a z powodu choroby przez pięć lat nigdzie nie byliśmy. Dopiero dwa lata temu pojechaliśmy pierwszy raz na wakacje. Po drugie, nie palę od sześciu lat. Kiedy zachorowałem i zdałem sobie sprawę z tego, że to może mi pomóc, przestałem palić z dnia na dzień. A paliłem bardzo długo. Po trzecie, oczywiście kiedyś byłem bardziej aktywny. Ale choroba spowodowała, że inne wartości zaczęły się liczyć. Wcześniej myślało się częściej o tym, jak zarobić pieniądze, a teraz żyjemy spokojniej, wolniej. Na przykład bywało tak, że jeździłem wielokrotnie nad morze, ale morza nie widziałem, bo byłem zajęty robieniem idiotycznych interesów. Zamiast pójść na molo, potrafiłem spać w Gdyni w hotelu, rano wsiąść w samochód i jechać do Kołobrzegu, nie widząc morza.

TM: Można nawet powiedzieć, że w jednej godzinie przewartościowało się wszystko.

JW: Stwierdziliśmy oboje, że bardziej liczy się święty spokój i ogólne zadowolenie, na przykład z tego, że jesteście razem.

AW: Czy pojawiły się jakieś nowe cele, których wcześniej nie było?

JW: Pierwszym marzeniem, jakie miałem, gdy zachorowałem, było to, żeby doczekać olimpiady w Pekinie. No i doczekałem. Kolejnym było doczekanie mistrzostw w RPA i oglądanie ich na lepszym telewizorze. Udało się jedno i drugie. W każdym razie nie ma czegoś takiego, co pojawiłoby się nagle pod wpływem choroby. Coś, czego wcze-

śniej nie było i o czym nigdy nie marzyłem. Żyjemy raczej na bieżąco. No a z większych przedsięwzięć, to chcielibyśmy pojechać do Rzymu.

AW: A strona internetowa, którą Pan prowadzi, to z pewnością nowe przedsięwzięcie?

JW: Tak. Prowadzę stronę internetową poświęconą szpiczakowi: www.kablohurt.pl/szpiczak. To moja prywatna strona, można tam znaleźć kilka pożytecznych informacji. Co prawda trochę ją ostatnio zaniedbałem, gdyż nic się ze mną złego nie dzieje. Skądinąd to pozytywny objaw.

AW: Jak brzmi Pana przesłanie skierowane do innych chorych?

JW: Nie należy się przejmować. Można normalnie funkcjonować, czego jestem przykładem.



Janusz Żuchowski, 63 lata, leczy się od 3 lat. Mieszka z żoną w Krakowie. Ojciec dwóch synów i dziadek trójki wnuków. Pracownik naukowy Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie.

AW: Jak zaczęła się Pana choroba?

JŻ: Objawy zaczęły się dość nietypowo pod koniec roku 2007. Były one charakterystyczne dla rwy kulszowej, w związku z czym początkowo byłem leczony pod tym kątem. Ponieważ przez długi czas nie ustępowały, ponownie udałem się do lekarza i zacząłem brać zastrzyki. Niestety jak tylko przestawały działać, ból powracał. Wtedy trafiłem do neurologa, który skierował mnie na tomografię odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Okazało się, że są zmiany osteolityczne w kościach. Z wynikami poszedłem do rehabilitanta, aby zalecił mi ewentualnie jakieś ćwiczenia. Ten jednak stwierdził, że powinienem udać się do poradni onkologicznej, aby sprawdzić, czy zmiany w kościach nie są wtórne, czy nie są na przykład rezultatem przerzutów. Posłuchałem i poszedłem. Zrobiono mi dodatkowe badania, między innymi badania krwi i markery nowotworowe. Na tej podstawie zaczęto podejrzewać szpiczaka. Biopsja szpiku ostatecznie potwierdziła wstępne rozpoznanie.

AW: Czy Pan wiedział, czym jest szpiczak?

JŻ: Słyszałem kiedyś nazwę, ale nie wiedziałem, jakiego rodzaju jest to choroba. Natomiast w momencie ustalenia rozpoznania zacząłem szukać informacji w internecie i rozmawiać z ludźmi na ten temat. Chciałem dowiedzieć się, z czym mam do czynienia, jakiego rodzaju jest to przeciwnik, jak przebiega leczenie i jakie są rokowania.

AW: Co Pan czuł, kiedy zrozumiał Pan, co oznacza taka diagnoza?

JŻ: Był to niewątpliwie wstrząs. Ale chyba mam dosyć mocną konstrukcję psychiczną, gdyż pani psycholog, która przyszła do mnie w szpitalu na rozmowę wspierającą, stwierdziła, że nie widzi potrzeby ponownej rozmowy. Uznała, że dobrze sobie z tym radzę.

AW: Jak zareagowała rodzina?

JŻ: Członkowie rodziny bardziej to chyba przeżyli niż ja. Konkretnie mam na myśli żonę. Było to dla niej tak duże zaskoczenie, że na pewnym etapie musiałem dbać bardziej o nią niż o siebie, żeby pod wpływem emocji, które przeżywała, sama nie popadła w jakąś chorobę. Potem stopniowo się podźwignęła i bardzo mi pomagała, między innymi w przestrzeganiu wszelkich zaleceń dotyczących higieny oraz diety. Jej pomoc była szczególnie intensywna i wręcz nieoceniona po moim powrocie do domu, po przeszczepie szpiku.

AW: Jak przebiegało leczenie?

JŻ: Ustalono, że skoro jestem relatywnie młodym pacjentem, to znaczy przed 65. rokiem życia, to powinienem być leczony według najnowszych procedur. Trafiłem więc do Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Tu rozpoczęło się leczenie przygotowawcze zmierzające do autoprzeszczepu, które miało polegać na zastosowaniu czterech cykli chemioterapii „pigułkowej”. Każdy cykl trwał cztery tygodnie. Po trzech cyklach okazało się, że remisja jest na tyle udana, iż czwartego cyklu już nie muszę brać. Po jakimś czasie znalazłem się w klinice na mobilizacji, czyli procedurze pobierania komórek macierzystych do autoprzeszczepu. Po odpowiednim kilkudniowym przygotowaniu, między innymi po podaniu intensywnej chemioterapii, mobilizacja przebiegła pomyślnie. Udało się nawet w jednym dniu. Po kilku tygodniach pobytu w domu okazało się jednak, że są jakieś problemy z nerkami, będące najprawdopodobniej konsekwencją zastosowania wspomnianych procedur przygotowawczych. No i znalazłem się w Klinice Nefrologii CM UJ. Na szczęście udało się to opanować i po siedmiu dniach ponownie byłem w domu. Miesiąc później wróciłem do kliniki już we właściwym celu, to znaczy dla dokonania autoprzeszczepu. Wcześniej musiałem mieć – oczywiście – zgodę kardiologa i stomatologa, to w związku z przewidywanym ponownym zastosowaniem intensywnej chemioterapii. Kłopotów stomatologicznych nie miałem, ale kilka zębów było leczonych kiedyś kanałowo. Okazało się, że przed przeszczepem trzeba je usunąć, gdyż mogą stanowić potencjalne siedlisko bakterii, które przy braku odporności organizmu po przeszczepie są w stanie się uaktywnić. Tym sposobem pozbyłem się pięciu zębów. Przeszczep miałem 19 stycznia 2009 roku. Tę datę pamięta się bardzo dobrze, a rocznicę będzie się zapewne obchodziło do końca życia. Spodziewałem się, że to wszystko będzie nieco inaczej wyglądało. A wyglądało tak, że w sobotę miałem chemioterapię, tę mocną przedprzeszczepową, w niedzielę była przerwa, a w poniedziałek już był przeszczep. Zastanawiałem się więc, jak to możliwe, że nowe, wszczepione komórki macierzyste nie giną, kiedy otrzymuje się chemioterapię, której celem jest przecież zniszczenie starego szpiku i która zapewne przez dwa dni nie przestaje działać. Intrygowało mnie to na tyle, że zacząłem rozmawiać na ten temat z lekarzami. Okazuje się, że te komórki po wszczepieniu umiejscawiają się gdzieś i wyczekują na sprzyjające dla ich rozmnażania się okoliczności. Samo zjawisko wydaje mi się niezwykle, a odkrycie czegoś takiego jest z pewnością kolosalnym osiągnięciem medycyny.

Wracając jednak do samej procedury, po zabiegu przebywa się w izolatce. Każdy ma na drzwiach karteczkę, na której zaznacza się, jak układ odpornościowy po chemioterapii przestaje działać. U wielu pacjentów nawet się zeruje. Przypuszczam, że to jest najprawdopodobniej najtrudniejszy moment całej tej kuracji. Nie sam przeszczep, gdyż on polega właściwie na tym, że przez tak zwane centralne wkłucie wstrzykuje się pobrane wcześniej komórki macierzyste, co zresztą jest zupełnie bezbolesne. Tak więc również i na mnie, jako że byłem całkowicie pozbawiony odporności, czyhały wszelkie mikroby. No i udało im się, gdyż dopadło mnie zapalenie płuc. W konsekwencji były takie dwa, trzy dni, w których sytuacja rozstrzygała się w jedną lub drugą stronę. Natychmiast jed-

nak pobrano mi krew w celu znalezienia winowajcy, a następnie dobrano odpowiedni antybiotyk. Okazało się, że mój organizm, oczywiście z pomocą lekarzy, poradził sobie.

AW: Czy nie miał Pan oporów związanych z wyrażeniem zgody na przeszczep?

JŻ: Wyrażenie zgody na przeszczep to nieco dziwna sytuacja. Cóż bowiem pacjent może naprawdę wiedzieć na ten temat? Decyzja właściwie należy do niego, ale to przecież lekarze wiedzą, czy jest to najlepszy możliwy sposób leczenia. W związku z tym moment, kiedy mówi się „tak”, jest stresujący. Mimo wszystko uznałem, że skoro lekarze jako fachowcy zalecają taki sposób postępowania w moim przypadku, to powinienem się zgodzić. Dziś nawet polecałbym innym osobom taką metodę leczenia, o ile tylko kwalifikują się do niej. Jest to danie szansy na drugie życie.

AW: Co było później?

JŻ: Gdy zapalenie płuc minęło, po wyjściu ze szpitala czułem się bardzo słaby. Właściwie to prawie nie mogłem chodzić, a wstawałem jedynie po to, aby udać się do toalety. Na przykład pojawił się nawet taki problem, jak wejść do wanny. Krawędź wanny okazywała się straszliwą przeszkodą. Z każdym dniem udoskonalałem rozmaite techniki jej pokonywania, a i organizm też stawał się silniejszy, w związku z czym było coraz lepiej. Kolejny problem stanowiło to, że było mi nieustannie zimno, zakłócona została gospodarka termiczna organizmu. Żona mówiła, że jest ukrop w łazience, a mnie było wciąż zimno.

AW: Po jakim czasie nastąpiła znacząca poprawa?

JŻ: Po około miesiącu zacząłem chodzić nieco bardziej żwawo po mieszkaniu. Następnym etapem był spacer, a po pół roku wróciłem do pracy. Niestety to nie koniec chorowania. Po jakimś czasie na skutek osłabionej odporności dorwał mnie półpasiec. Miałem ostrą wersję półpaśca rozsianego od czubka głowy po same stopy. To było bardzo bolesne. Inną przypadłością, która mnie dotknęła, była przepuklina. Niezbędna okazała się więc operacja. Przy okazji badań przed operacją okazało się, że w ciągu roku od przeszczepu wszczepiono mi wirusa żółtaczkę typu B. Tak więc oprócz szpiczaka potencjalnie grozi mi wirusowe zapalenie wątroby. Podsumowując, obecnie jestem pod kontrolą hematologiczną, nefrologiczną, no i hepatologiczną. Ale poza tym na dzień dzisiejszy żyję niemal normalnie.

AW: Odczuwa Pan jakieś skutki uboczne leczenia?

JŻ: Przede wszystkim polineuropatia, najprawdopodobniej polekowa, która do pewnego stopnia ustępuje. Wcześniej miałem na przykład problemy z utrzymaniem rzeczy w rękach czy pisaniem. No i zmalałem o siedem centymetrów, na skutek uszkodzeń kręgosłupa.

AW: Skoro było tyle niemiłych niespodzianek po drodze, to zapytam, czy była jakaś miła niespodzianka. Coś, co pozytywnie Pana zaskoczyło?

JŻ: Krakowska Klinika Hematologii UJ, w której się leczyłem. Muszę powiedzieć, że to są właściwi ludzie na właściwym miejscu. Wszyscy, zarówno lekarze i pielęgniarki, czyli personel medyczny, jak i niemedyczny. Jestem pełen podziwu dla tej kliniki, dla fachowości i atmosfery, co jest bardzo ważne przy tak ciężkiej chorobie.

AW: Z tego, co Pan już mówił, wynika, że żona stanowiła dla Pana duże wsparcie.

JŻ: Tak. Bez niej moja rekonwalescencja byłaby wręcz niemożliwa. Jej dbałość o sterylne warunki w mieszkaniu, przestrzeganie odpowiedniej diety oraz całodobowa opieka nade mną są godne podziwu i wdzięczności. Odczuwam to zresztą do dzisiaj. Ale także i inni członkowie rodziny (syn, siostra) odwiedzali mnie w szpitalu, chociaż wizyty na oddziale przeszczepowym były mocno ograniczane z wiadomych powodów. W przetrwaniu tego wszystkiego bardzo pomogła mi także wiara. Stanowiła wsparcie i dawała nadzieję.

AW: Czy miał Pan momenty załamania?

JŻ: Załamanie i bunt pojawiły się jedynie na początku, w obliczu diagnozy. Ale było to powiązane z przekonaniem, że jeśli jest jakaś możliwość walki z chorobą, to trzeba jej spróbować. Natychmiast po rozmowie z lekarzami powstała we mnie chęć zmierzenia się z tym wszystkim. Oczywiście zdarzały się momenty, gdy byłem bardzo słaby po chemioterapii, że zastanawiałem się, jak to będzie. Pojawiła się obawa, że nie będę sprawny, że nie będę chodził z powodu uszkodzeń kręgosłupa itd.

AW: Czy choroba zainicjowała u Pana jakieś zmiany w hierarchii wartości?

JŻ: Teraz trzeba spojrzeć troszeczkę z innej perspektywy na życie. Nie zawsze najważniejsza jest praca, czasami powinno się mieć trochę więcej czasu dla siebie i innych. Nie stawiać się pracoholikiem, gdyż są inne ciekawe rzeczy w życiu, które należy dostrzegać. Tak więc trochę wszystko się przewartościowało i w tym sensie jest to niewątpliwie fakt pozytywny. Nauczyłem się również ćwiczyć cnotę cierpliwości, bo innego wyjścia nie ma.

AW: Czy pojawiły się jakieś nowe cele życiowe, których wcześniej nie było?

JŻ: Raczej nic nowego oprócz tego, co zawsze było w moim życiu. Główny cel to oczywiście powrót do jak najlepszej sprawności i zdrowia. Czy to się uda, nie wiem. Chciałbym jeszcze chodzić po górach, bo bardzo to lubię. Chciałbym także jakoś godnie dotrwać do emerytury, aby należycie do tego czasu wypełniać obowiązki, które praca, jaką wykonuję, na mnie nakłada. Przekazywać wiedzę studentom na tyle, na ile się jest w stanie, i przede wszystkim bez uszczerbku dla nich.

AW: Pana przesłanie dla kogoś, kto zaczyna chorować?

JŻ: Przede wszystkim nie należy załamywać rąk. Nie warto się poddawać, chociaż jest to zrozumiałe z ludzkiego punktu widzenia. Ale rezygnacja do niczego dobrego nie prowadzi. Powinna trwać krótko, a potem należy powiedzieć sobie, że warto spróbować walczyć. Są osoby, które z tą chorobą żyją długo, nawet kilkanaście lat. Osoby, o których można powiedzieć, że przezwyciężyły szpiczaka. Nie należy więc rezygnować z walki, warto podjąć leczenie i wykorzystać szansę, jeśli lekarze mówią, że taka jest. Warto żyć, póki niebo nie chce tej osoby. Nawet gdyby to miało trwać tylko dwa lata – a ile to potrwa, tego nikt nie wie. W ostatnim czasie medycyna czyni szalony postęp w walce ze szpiczakiem. Zresztą przecież zdrowy człowiek w każdej chwili może wywrócić się i stracić życie. A to, że my jesteśmy bliżej tej granicy – to trudno. Można też zażartować, mówiąc, że każdy człowiek ma jakieś komórki nowotworowe, a cały dowcip polega na tym, by umrzeć przed ich namnożeniem się.

Podsumowując, warto być optymistą i przysparzać jak najmniej problemów przede wszystkim rodzinie. Jeśli pacjent będzie tylko narzekał, to prędzej czy później udzieli się to najbliższym. Należy podjąć współpracę z lekarzem, to znaczy stosować się do zaleceń, ale też informować o jakichś kłopotach związanych z przebiegiem leczenia. Trzeba być dobrym pacjentem. No i warto uczyć się, aby wiedzieć, jak groźny jest to przeciwnik i w jaki sposób można go pokonać.

INDEKS

A

akupunktura

- leczenie neuropatii polekowej 230
- skuteczność 226, 227, 229, 230
- zwalczanie bólu 229

albuminy 3, 19, 55, 93, 135

amyloidoza łańcuchów lekkich

- częstość występowania 46
- diagnostyka i leczenie 46–50

antydepresanty 198, 199

asertywność 253, 254

B

bajkalina 231

bendamustyna 10–13, 52

benzodiazepiny 195, 196, 199

białko monoklonalne 19, 61

białkomocz 90, 177

bisfosfoniany 35–39, 91, 93, 103, 104

bortezomib 4–13, 28, 39, 50–52,

56–58, 74, 76–78, 80, 90, 92

ból

- metody leczenia 156, 157, 229
- ocena kliniczna 155
- przyczyny 154, 155
- skala oceny 155, 156
- zachowania pacjentów 156

C

centralny cewnik żylny (CVC) 127, 161–164

chemioterapia

- powikłania 161, 164–170
- przygotowanie chorego 161–162

– żywienie 148, 149

choroba Castlemana 78, 79

choroba jako kryzys 187, 188

cukrzyca

- kryteria rozpoznania 105
- leczenie 106

cytostatyki

- podawanie 160, 161
- powikłania 161
- wkłucie centralne 162, 163

czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) 25, 26

D

delecja 6, 56, 73, 76

depresja 191, 192

- maskowana 192, 193

dojrzałość emocjonalna 255

doksorubicyna 7, 232

dystymia 192, 193

E

elektroforeza białek 55

energia Qi 226–228

erytropoetyna (EPO) 20–22, 127, 174

etapy choroby

- etap akceptacji 191
- etap depresji 190, 191
- etap szoku 188, 189
- etap targowania się 190
- etap zaprzeczenia 189
- gniew i wściekłość 189, 190

F

fitoterapia 230–232

G

glikokortykosterydy 121
 glikokortykosteroidy (GKS)
 – apoptoza 121
 – badania powikłań 126, 127
 – częstość występowania powikłań 125, 126
 – działanie niepożądane 122–125
 – profilaktyka 126
 – rodzaje 121
 gorset Jevetta 156
 gorset ortopedyczny 156

H

hemodializa
 – postępowanie w trakcie leczenia 172–174
 – wskazania do leczenia 171, 172
 hepcydyna 21
 hiperkalcemia 3, 19, 89, 91–93, 103, 104

I

immunoelktroforeza białek
 immunofiksacja 46, 49, 58, 89, 180
 immunoglobulina 62, 71, 89, 91, 113,
 immunomodulujące leki 63, 74, 79, 91
 infekcje bakteryjne 26–28
 interakcja farmakologiczna z lekami
 psychiatrycznymi 213, 214

K

klasyfikacja prognostyczna 3, 4
 komórki macierzyste 51, 56, 177, 286
 komórki Schwanna 231
 komunikacja interpersonalna 255
 krioglobulinemia 113–114

L

lenalidomid 4, 6–13, 26, 51, 63, 74, 77,
 91, 92, 127
 lęk napadowy 195

Ł

łańcuchy lekkie 45–47, 55, 59, 71, 72,
 78, 89, 91

M

makroglobulinemia Waldenströma
 – częstość zachorowań 52
 – czynniki wpływające na przeżycie 53
 – diagnostyka 53–55
 – kryteria rozpoznania 56, 57
 – leczenie 56–58
 – objawy 53
 – zaburzenia cytogenetyczne 55, 56
 mechanizmy obronne 188
 melfalan 5–8, 10, 13, 50–52, 62, 76, 77,
 90, 91, 127, 148, 231, 232
 model osobowości Costy i McCrae
 – ekstrawagancja 249, 250
 – neurotyczność 249, 250
 – otwartość na doświadczenia 249–251
 – sumienność 249, 251
 – ugodowość 249, 251

N

naciek pozakostny
 – błon surowiczych 77
 – jamy otrzewnej 77
 – osierdzia 77
 – ośrodkowego układu nerwowego 76, 77
 nadzieja
 – charakterystyka 220, 221
 – funkcje 218
 – odwołania bezpośrednie 219
 – odwołania pośrednie 219
 niedoczynność nadnerczy
 – diagnostyka 100
 – objawy 99
 niedokrwistość
 – leczenie 25

– objawy układowe 23

– przyczyny 20, 21

niewydolność nerek

– kryteria diagnostyczne 3

– leczenie 90, 91

– przyczyny 89

P

polineuropatia 9, 51, 53, 55, 56, 59–62,
 230

O

obiegi narządowe 226, 227
 optymizm 251
 osobowość odporna 252
 osteoporoza 3, 34, 104, 111, 124–126,

P

powikłania chemioterapii
 – biegunka 169
 – leukopenia 167
 – małopłytkowość 167
 – niedokrwistość 168
 – nudności i wymioty 165
 – wynaczynienie 164, 165
 – wypadanie włosów 170
 – zaburzenia smaku 165, 166
 – zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 168, 169
 – zaparcia 169
 – zmiany skórne 166
 powikłania zakrzepowo-zatorowe 26, 91
 przeszczep komórek macierzystych 26, 50, 59, 62, 78, 79, 90
 psychoneuroimmunologia 202
 psychoterapia
 – czynniki leczące 197
 – formy 197
 – program terapeutyczny Simontona 197

R

radioterapia
 – objawy popromienne 158
 – przygotowanie chorego 158
 – zalecenia dla pacjentów 158–160
 – żywienie 148, 149
 resweratrol 147, 180, 231

S

samobójstwo 201
 skala
 – depresji Becka 204
 – depresji Hamiltona 209
 – lęku i depresji 206
 – Likkerta 156
 – Raskina 208
 steroidy 26, 99–103, 195
 stres
 – czynniki predysponujące do określonych reakcji na stres 249–252
 – ocena poznawcza 238
 – strategie i style przezwycięzania stresu 248, 249
 stresory
 – fizyczne 238
 – psychiczne 238
 – społeczne 238
 szikonina 231
 szpiczak IgD 72
 szpiczak IgE 73
 szpiczak IgM 72, 73
 szpiczak mnogi
 – charakterystyka 19
 – dawki leków 7
 – dieta chorego 141–149
 – etiologia 19
 – grupy rokownicze 5, 19
 – leczenie chorych z niewydolnością nerek 8
 – następstwa 3
 – nawrót choroby 12

- niepożądane działanie leków 9
- schematy leczenia 5–7, 10, 11

szpiczak niewydzielający 71, 72

szpiczak pozakostny 75

szpiczak rodzinny 80

Ś

śmierć 200

T

talidomid 4, 6–12, 26, 27, 39, 50, 51,
62, 63, 74, 76–79, 91, 92, 127, 180,
232

tanatopsychologia 200

teoria inklinacji pozytywnej

Czapińskiego 251

teoria wyjaśniania przyczyn Seligmana
252

tradycyjna medycyna chińska (TCM)

- historia 225
- leczenie wspomagające 232
- leczenie ziołami 226
- metody lecznicze 228
- zastosowanie w Europie 225, 226
- zastosowanie w leczeniu
szpiczaka mnogiego 229

U

ucisk rdzenia kręgowego 94

układ MPR 13

Y

yin i yang 227

W

wsparcie w chorobie 153, 187–201

Z

zaburzenia czynności gonad 104, 105

zaburzenia w funkcjonowaniu tarczycy

- patogeneza 101
- leczenie 102, 103

zaburzenia lękowe 194, 195

zaburzenia świadomości

- leczenie 196
- zespół majaczeniowy 196
- zespół prostego przymglenia 195
- zespół splątania 195
- zespół zamroczeniowy 196

zapalenie stawów 113

zespół nadlepkości 94

zespół POEMS

- częstość zachorowań 60
- leczenie 61–63, 79
- objawy i rozpoznanie 60, 78
- patogeneza 59, 60, 79

zespół zmęczenia 193

zespół wyniszczenia nowotworowego
(kacheksja)

- czynniki kachektyczne 133
- diagnozowanie 135
- objawy 135
- reakcja zapalna 134
- sposób postępowania z chorym
134
- stosowane leki 136, 137

zespół wypalenia zawodowego

- etapy 241–242
- objawy 247
- przeciwdziałanie 253–256
- przyczyny 238
- zachowania prowadzące do
wypalenia zawodowego 241,
243–246
- zwiastuny 239–241, 247

zmiany osteolityczne 111

zmiany w układzie stawowym

- artropatia amyloidowa 112
- dna moczanowa 112, 113
- naciekanie stawu 116
- neuropatie z ucisku 116
- septyczne zapalenie stawów 114
- zapalenie stawów w przebiegu
krioglobulinemii 113, 114