

Zespół zmęczenia poudarowego: nowy istotny problem w opiece nad pacjentem po udarze mózgu

Smi Choi-Kwon,¹ Jong S. Kim²

¹ College of Nursing, Seoul National University, Seoul, Korea
² Stroke Center and Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Adres do korespondencji:
 Jong S. Kim, Stroke Center and Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

e-mail: jongskim@amc.seoul.kr

Int J Stroke 2011; 6: 328-336

Neurologia po Dyplomie
 2012; 7 (1): 8-18

Uczucie zmęczenia u pacjentów po udarze mózgu jest zjawiskiem częstym. Wpływa ona na sprawność chorego. Tymczasem w piśmiennictwie opublikowano wyniki niewielu badań dotyczących tego problemu lub prób jego leczenia. Celem niniejszej pracy był przegląd danych na temat rozpowszechnienia, naturalnego przebiegu, potencjalnych czynników predysponujących (fizjologicznych, poznawczych i organicznych), a także farmakologicznych i niefarmakologicznych metod leczenia zespołu zmęczenia poudarowego. Wykorzystując bazę danych PubMed, CINAHL i PsycINFO, dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego problemu zmęczenia po udarze i tematów pokrewnych. Częstość występowania zmęczenia poudarowego ocenia się na 23-75%, w zależności od przyjętej definicji oraz cech charakterystycznych badanej grupy pacjentów. Etiologia tego zaburzenia wydaje się złożona. Czynniki predysponujące obejmują cechy fizjologiczne, w tym niesprawność funkcjonalną, obecność objawów zmęczenia przed wystąpieniem udaru, choroby towarzyszące, stosowane leczenie, zaburzenia snu i odżywiania, cechy, takie jak depresja i zaburzenia funkcji poznawczych, oraz cechy organiczne, jak uszkodzenie szczególnych obszarów mózgu z następowymi zaburzeniami neurochemicznymi, zaburzeniami perfuzji, a także reakcją zapalną. W niektórych przypadkach zmęczenie poudarowe jest stanem uporczywym, prowadzącym do wycieńczenia i może mieć ono niekorzystny wpływ na rehabilitację neurologiczną, jakość życia i śmiertelność. Opublikowano niewiele badań dotyczących metod terapeutycznych, przy czym rzadko okazywały się one skuteczne, prawdopodobnie z powodu złożonej natury tego schorzenia. Zmęczenie po udarze jest powszechnym, często powodującym niesprawność problemem o złożonej etiologii. Konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu poprawę zrozumienia patofizjologii zmęczenia poudarowego i rozwoju lepszych metod leczenia tego stanu.

SŁOWA KLUCZOWE: zachowanie, depresja, zmęczenie, udar mózgu

Wprowadzenie

W okresie rekonwalescencji po udarze mózgu pacjenci często skarżą się na zmęczenie, znużenie, męczliwość oraz brak energii, inicjatywy i motywacji. Do połowy lat 80. XX wieku, kiedy Leegaard¹ ogłosił, że 75% pacjentów, którzy przeżyli udar mózgu cierpi na zmęczenie poudarowe (poststroke fatigue, PoSF), lekarze najczęściej nie dostrzegali tego zjawiska. Obecnie liczne dowody wskazują, że może być ono powszechne, długotrwałe i często powodować niesprawność.²⁻⁸ Niemniej etiologia PoSF jest złożona, a dane dotyczące zależności między jego występowaniem a lokalizacją uszkodzenia mózgu są sprzeczne. Zmęczenie poudarowe utrudnia

rehabilitację pacjenta^{9,10} i wiąże się z niekorzystnym przebiegiem rekonwalescencji neurologicznej,¹¹ gorszą jakością życia (quality of life, QOL)^{12,13} oraz zwiększoną śmiertelnością.⁵

Mimo częstego występowania i poważnego wpływu na zdrowienie chorych, piśmiennictwo dotyczące tego problemu jest skąpe. Dotyczy to zwłaszcza badań klinicznych nad metodami leczenia PoSF. Obecnie zainteresowanie tym tematem zwiększyło się, czego odzwierciedleniem jest gwałtowny wzrost liczby publikacji w ostatnich 10 latach. Celem tego opracowania jest przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego rozpoznania, naturalnego przebiegu i mechanizmów patofizjologicznych zmęczenia poudarowego oraz możliwych farmakologicznych i nefarmakologicznych metod jego leczenia. W tym celu z baz danych PubMed, PsycINFO i CINAHL wybrano artykuły dotyczące problemu zmęczenia u pacjentów z udarem mózgu. Ponadto przeanalizowano i jeśli było to konieczne, uwzględniono w tym przeglądzie wszystkie artykuły poruszające tematy związane ze zmęczeniem (tj. odżywianie, farmakoterapia itd.) lub zmęczenia w innych chorobach neurologicznych.

Definicja PoSF

Zmęczenie jest terminem subiektywnym, a aktualnie nie istnieje obowiązująca i rzetelna definicja PoSF. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zmęczenie definiowane jest jako „subiektywny brak energii fizycznej i (lub) psychicznej mający wpływ, w ocenie chorego lub jego opiekuna, na wykonywanie zwykłych lub pożądanych czynności”.¹⁴ Podobnie zmęczenie u pacjentów z udarem definiowali Staub i Bogousslavsky,¹⁵ określając je jako „uczucie szybkiego wyczerpania aktywnością psychiczną, połączone ze znużeniem, brakiem energii i niechęcią do wykonywania wysiłku”. Zmęczenie może być różniane na podstawie początku i czasu trwania; w ostrej fazie choroby może być prawidłową reakcją, mającą na celu ochronę i wzmocnienie organizmu, podczas gdy zmęczenie przewlekłe i uporczywe może mieć podłoże patologiczne i bardziej złożoną etiologię. Nieprawidłowe lub patologiczne zmęczenie może być rozpatrywane jako znużenie niezwiązane z natężeniem wykonywanego wcześniej wysiłku, zwykle niezmiuszającym się po odpoczynku.¹⁶ W ostatnio opublikowanej pracy Tseng i wsp.¹⁷ stwierdzili, że zmęczenie poudarowe ma dwie różne postaci, zmęczenie związane z wysiłkiem oraz zmęczenie przewlekłe, przy czym każde z nich charakteryzuje się różnymi czynnikami do niego doprowadzającymi. W celu przezwyciężenia ograniczeń związanych z subiektywnym określeniem zmęczenia opartym na samoocenie pacjenta ostatnio opublikowano definicję przypadku jako narzędzie przydatne do oceny obecności zmęczenia w okresie po udarze.¹⁸

Definicja PoSF przedstawiona w artykułach wykorzystanych w tym przeglądzie zwykle jest zgodna z przytoczoną wcześniej.¹⁵ Autorzy obecnego opracowania również określili zmęczenie jako patologiczne i przewlekłe uczucie znużenia, męczliwości i braku energii. Ponieważ skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale, FSS), najczęściej stosowana w objętych przeglądem artykułach, obejmuje dwa komponenty – psychiczny (zmęczenie podczas aktywności poznawczej) i fizyczny (zmęczenie podczas aktywności fizycznej), w przeglądzie uwzględniono oba te stany. Natomiast publikacje, w których skupiono się szczególnie na zmęczeniu kończyn podczas wysiłku fizycznego, nie zostały włączone do przeglądu.

Skale oceny zmęczenia

W celu oceny natury, nasilenia i konsekwencji zmęczenia opracowano kilka instrumentów. Jednak żadna pojedyncza skala oceny zmęczenia nie uwzględnia w pełni złożonej i wielowymiarowej natury PoSF. Instrumenty stosowane do pomiaru zmęczenia poudarowego obejmują następujące skale: skala oceny zmęczenia (Fatigue Assessment Scale, FAS),¹⁹ skala oddziaływania zmęczenia (Fatigue Impact Scale, FIS),²⁻⁶ kwestionariusz CIS20R (Checklist of Individual Strength),³ skala wzrokowo-analogowa (Visual Analogue Scale, VAS),^{20,26} skala ciężkości zmęczenia Chalder (Chalder fatigue scale),²¹ skala MFI-20 (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory)⁸ i FSS.^{2,6,20,22-28} Skala FSS jest stosowana najczęściej, ponieważ jest łatwa w użyciu i obejmuje zarówno fizyczne, jak i psychiczne aspekty zmęczenia. Z drugiej strony skala FIS jest wykorzystywana do oceny wpływu zmęczenia na funkcje poznawcze, fizyczne i psychospołeczne pacjenta. Ostatnio opracowana definicja PoSF wymaga dalszej oceny różnych wzorców i układów, jakie mogą być zastosowane u pacjentów po udarze, którzy nie mają trudności z porozumiewaniem się.¹⁸

Odpowiednio do wartości odczytanych stosowanych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i innymi chorobami neurologicznymi, rozpoznanie PoSF odpowiadało punktacji w skali FSS ≥ 4 ^{22-24,27} lub ≥ 5 ,^{10,25} w skali ciężkości zmęczenia Chalder > 3 ,²¹ w skali CIS20R ≥ 40 ³ lub skali MFI-20 ≥ 12 punktów.⁸ Ostatnio Mead i wsp.²⁹ ocenili cztery skale zmęczenia, tj. FAS, MFI-20, część dotycząca zmęczenia w skali POMS (Fatigue Subscale of the Profile of Mood States) oraz wersję 2 skali SF-36 i wywnioskowali, że wszystkie są przekonywujące i użyteczne w rozpoznawaniu PoSF, przy czym skala FAS charakteryzowała się największą powtarzalnością wyników. W innym doniesieniu również wykazano dużą powtarzalność testu FAS u pacjentów z udarem mózgu.¹⁹ Ograniczeniem skali FAS jest mała zgodność wewnętrzną, prawdopodobnie dlatego, że skala ta analizuje wiele aspektów zmęczenia. Z drugiej strony może to być użyteczne w ocenie złożonej natury PoSF.

Zespół zmęczenia poudarowego u pacjentów po udarze mózgu

TABELA. OPUBLIKOWANE BADANIA DOTYCZĄCE ZESPOŁU ZMĘCZENIA POUДАРOWEGO

Autor (rok publikacji)	Kraj	Charakterystyka pacjentów	Istotne kryteria włączenia	Liczba pacjentów	Czas obserwacji po wystąpieniu udaru
Leegaard (1983)	Dania	Wypisany z jednego szpitala	W pełni aktywni fizycznie	44	6-26 miesięcy
Ingeles (1999)	Kanada	Wypisany z jednego szpitala	Brak	88	3-13 miesięcy
Van der Werf (2001)	Holandia	Wypisany z jednego szpitala	Częściowo niezależny w obrębie domu	90	3-13 miesięcy
Glader (2002)	Szwecja	Szwedzki rejestr narodowy	Brak	3667	24 miesiące
Naess (2005)	Norwegia	Wszyscy pacjenci z regionu, którzy przeżyli udar mózgu	<50 roku życia w chwili udaru	192	1,4-12,3 roku
Choi-Kwon (2005)	Korea Południowa	Pacjenci ambulatoryjni z jednego szpitala	Niezależni funkcjonalnie, 40-80 lat	220	3-27 miesięcy
Schepers (2006)	Holandia	Pacjenci hospitalizowani w czterech ośrodkach rehabilitacji	Pierwszy udar w życiu, jednostronne ognisko nadnamiotowe, bez chorób współistniejących, powodujących niesprawność	167	Przyjęcie/ 6/12 miesięcy
Jaracz (2007)	Polska	Pacjenci przyjęci do jednego szpitala	Brak	50	3 miesiące
Van de Port (2007)	Holandia	Pacjenci z udarem mózgu hospitalizowani w czterech ośrodkach rehabilitacji	Pierwszy udar w życiu, udar w lokalizacji nadnamiotowej	223	6/24/36 miesięcy
Christensen (2008)	Dania	Pacjenci przyjęci do trzech oddziałów udarowych	Brak	165	10 dni/ 3/12/24 miesiące
Winward (2009)	Wielka Brytania	Rejestr badania Oxford Vascular	Niezależni funkcjonalnie	73	6 miesięcy
Park (2009)	Korea Południowa	Ambulatoryjni pacjenci jednego szpitala	≥3 miesiące od zachorowania	40	Średnio 33 miesiące
Tang (2010)	Hong Kong	Pacjenci przyjęci do jednego szpitala	Bez objawów depresji poudarowej	334	3 miesiące
Lerdal (2010)	Norwegia	Pacjenci przyjęci do dwóch szpitali	Pierwszy udar w życiu	115	Ostra faza choroby

Autor	Średni wiek (lata)/% mężczyzn	Stosowane narzędzia diagnostyczne	Częstość występowania	Grupa kontrolna	Czynniki współistniejące
Leegaard (1983)	51/66	Proste pytania	75%	Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego	
Ingeles (1999)	67/63	FIS	68%	Osoby zdrowe	
Van der Werf (2001)	62/72	Kwestionariusz CIS20R (≥40)	50% (bardzo nasilone zmęczenie)	Osoby zdrowe	Niesprawność funkcjonalna, depresja
Glader (2002)	72/54	Prosty kwestionariusz	10% (ciągłe uczucie zmęczenia) 29% (częste uczucie zmęczenia)	Brak	Wiek, niski QOL, duża śmiertelność
Naess (2005)	48/57	FSS (≥4)	51%	Osoby zdrowe	Depresja, niesprawność funkcjonalna, udar w zakresie unaczynienia tętnicy podstawnej
Choi-Kwon (2005)	60/73	VAS, FSS, FIS	57%	Brak	Obecność zmęczenia przed udarem, depresja, niesprawność funkcjonalna
Schepers (2006)	56/59	FSS (>4)	52%/64%/70%	Brak	Wiek, depresja
Jaracz (2007)	55/66	FIS	34% (powyżej mediany teoretycznej)	Brak	Sposób radzenia sobie z problemami emocjonalnymi
Van de Port (2007)	57/60	FSS	68%/74%/58%	Brak	
Christensen (2008)	65/56	MFI-20	59%/44%/38%/40%	Osoby zdrowe lub z chorobami innymi niż udar mózgu	
Winward (2009)	74/58	Skala zmęczenia Chalder	56%	Pacjenci po przebytym TIA	Wstępne nasilenie objawów udaru
Park (2009)	60/65	FSS (≥4)	30%	Brak	Depresja, zaburzenia snu
Tang (2010)	64/65	FSS (≥4)	23%	Brak	Płeć żeńska, depresja, uszkodzenie jąder podstawy
Lerdal (2010)	68/59	FSS (≥4)	57%	Brak	Obecność zmęczenia przed wystąpieniem udaru, depresja, niesprawność funkcjonalna

FIS (Fatigue Impact Scale) – skala oddziaływania zmęczenia, FSS (Fatigue Severity Scale) – skala ciężkości objawów zmęczenia, TIA (transient ischemic attack) – przemijające niedokrwienie mózgu, VAS (Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa.

Rozpowszechnienie i charakterystyka

W tabeli podsumowano wyniki wcześniejszych badań, w których przedstawiono dane na temat rozpowszechnienia PoSF w dużej grupie pacjentów, definicję zmęczenia oraz rozpoznania udaru przyjęte przez poszczególnych autorów. Częstość występowania PoSF wynosi od 23 do 75%.^{1-3,5-8,21-24} Ten szeroki zakres jest spowodowany różnicami dotyczącymi definicji i metod oceny PoSF, kryteriów włączenia pacjentów do badania, czasu, jaki upłynął od wystąpienia udaru, cech demograficznych pacjentów i opieki nad chorymi. Dla przykładu – badaniami, w których wykazano małe rozpowszechnienie zmęczenia poudarowego (<60%), objęto pacjentów w młodym wieku,⁷ samodzielnych pod względem funkcjonalnym^{6,21} lub jako diagnostyczną wartość odciążenia stosowano u nich stosunkowo duże nasilenie zmęczenia.³ Możliwe, że mniejsza liczba pacjentów ze zmęczeniem poudarowym miałaby postawione takie rozpoznanie w krajach, w których prawie wszyscy pacjenci z udarem mózgu są przyjmowani do szpitala,³ w porównaniu z miejscami, gdzie hospitalizowani są jedynie chorzy z ciężkimi jego objawami. Niemniej wydaje się oczywiste, że częstość występowania objawów zmęczenia u chorych z udarem mózgu jest duża, istotnie większa niż u zdrowych osób czy u pacjentów z przemijającym niedokrwieniem mózgu (transient ischemic attack, TIA).³⁻⁸

U większości pacjentów zespół PoSF rozwija się w ostrym okresie udaru mózgu. W badaniu autorów obejmującym pacjentów z Korei pierwsze objawy wystąpiły w ciągu pierwszego tygodnia u 77% pacjentów, ale u blisko 10% zaburzenie to rozwinęło się po 6 miesiącach.⁶ Przebieg choroby był łagodny (VAS 1-3) u 70% chorych, umiarkowany (VAS 4-6) u 18%, a ciężki (VAS 7-10) u 11%.⁶ Z kolei w innym badaniu PoSF zostało ocenione jako najcięższy objaw chorobowy przez 40% pacjentów.² Ingles i wsp.² wykazali, że 27% pacjentów z udarem mózgu zgłaszało zmęczenie przez niemal całą dobę, podczas gdy u obserwacji autorów obecnego doniesienia⁶ wynikało, że u 44% chorych z udarem objawy te występowały przez co najmniej 20 dni w miesiącu.

W kilku badaniach pacjentów z PoSF poddano obserwacji przez dłuższy czas. Staub i wsp.⁴ wykazali, że oceniane subiektywnie objawy zmęczenia występowały nawet po 6-12 miesiącach mimo znacznej poprawy w zakresie deficytu neurologicznego, funkcjonalnego i emocjonalnego pacjenta. W innym badaniu z udziałem 167 pacjentów z udarem mózgu wykazano wzrost częstości występowania PoSF z upływem czasu, przy czym w chwili przyjęcia objawy zmęczenia występowały u 51,5% pacjentów, po upływie 6 miesięcy od wystąpienia udaru u 64%, a po roku u 69,5%.²⁵ Zgodnie z doniesieniem Christensena i wsp.⁸ zmęczenie patologiczne (definiowane jako ≥ 12 punktów w ogólnej skali zmęczenia MFI-20) występowało jednak u 59, 44, 38 i 40% pacjentów odpowiednio w okresie 10

dni, 3 miesięcy, roku i dwóch lat od wystąpienia udaru. Z kolei Van de Port i wsp.²² wykazali, że w okresie 6, 12 i 36 miesięcy po udarze objawy zmęczenia występowały odpowiednio u 68, 74 i 58% pacjentów. Cytowani autorzy stosowali w swoich badaniach skalę FSS i przedstawiali dane dotyczące wartości 4,5, 4,7 i 4,3 odpowiednio dla 6, 12 i 36 miesięcy po udarze.²² Na pytanie „Czy czujesz się zmęczony?“, postawione po dwóch latach od wystąpienia udaru, 10% pacjentów odpowiedziało, że stale, a 29% często odczuwało zmęczenie.⁵

Chociaż wyniki tych obserwacji są w pewnym stopniu odmienne, wykazują one jednak, że zmęczenie poudarowe może być zaburzeniem uporczywym, a istotny odsetek pacjentów po udarze mózgu cierpi z jego powodu przez długi czas od wystąpienia choroby. Wyniki jednego badania wykazały, że czas, jaki upłynął od wystąpienia udaru, nie korelował istotnie z obecnością objawów PoSF.³

Czynniki związane z PoSF

Liczne dowody wskazują, że zmęczenie poudarowe jest zjawiskiem złożonym, związanym z wieloma mechanizmami sprawczymi, które zostały wymienione poniżej. Modyfikując zintegrowany model zmęczenia,³⁰ autorzy opisali potencjalne czynniki predysponujące do wystąpienia PoSF, takie jak cechy demograficzne, fizjologiczne (deficyt neurologiczny, choroby współistniejące, przyjmowane leki, zaburzenia snu, obecność objawów zmęczenia przed wystąpieniem udaru [prestroke fatigue, PrSF], dolegliwości bólowe po przebytych udarach, problemy z przyjmowaniem pokarmu i niedożywienie) oraz organiczne (lokalizacja uszkodzenia mózgu, rola neuroprzekazników, stan zapalny).

CZYNNIKI DEMOGRAFICZNE

Wyniki jednego z badań wykazały, że pacjenci odczuwający stale zmęczenie po dwóch latach od wystąpienia udaru byli starsi niż pozostali.⁵ W innym doniesieniu w rocznej obserwacji wiek okazał się istotnym czynnikiem związanym z występowaniem PoSF.²⁵ Wyniki innych badań nie wykazały zależności między wiekiem pacjentów a występowaniem PoSF.^{1,2,6,7,31} Różnice te mogą być po części związane z wyłączeniem z tych ostatnich pacjentów w starszym wieku.^{6,7}

W kilku doniesieniach objawy PoSF częściej dotyczyły kobiet niż mężczyzn,^{5,8,24,25,28,32} podczas gdy w innych nie stwierdzono różnic występowania tego zaburzenia w zależności od płci.^{2,3,6,33} Wyjaśnienie różnic w występowaniu PoSF w zależności od płci pacjenta komplikuje przypuszczalnie fakt, że w ogólnej populacji zmęczenie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn.³⁴ Wyniki jednego z badań wykazały, że objawy zmęczenia były częściej obserwowane u kobiet niż mężczyzn w grupie osób zdrowych (grupa kontrolna), ale nie wśród chorych, którzy przebyli udar mózgu.² Przedstawiono również argument za różnym

opisywaniem zmęczenia u przedstawicieli różnej płci. Zgodnie z wynikami ostatnio przeprowadzonego badania,³⁵ stwierdzenie „Czuję zmęczenie fizyczne” silnie korelowało z punktacją w skali FSS w przypadku mężczyzn, ale nie w przypadku kobiet, co sugeruje istnienie różnic pod względem ekspresji objawów zmęczenia w zależności od płci badanej osoby.

W jednym z badań zmęczenie poudarowe było rzadziej obserwowane u osób żyjących w związku małżeńskim (w porównaniu z osobami samotnymi) i mieszkających we własnym domu (w porównaniu z mieszkającymi w ośrodkach pomocy społecznej),⁵ podczas gdy wyniki innych obserwacji nie wykazały zależności między występowaniem PoSF a stanem cywilnym.²⁵ W porównaniu z pacjentami bez objawów zmęczenia poudarowego, w grupie pacjentów z PoSF częściej znajdowały się osoby bezrobotne,^{6,7} ale przyczyna tej zależności nie jest niejasna. Godny uwagi jest fakt, że pacjenci z rozpoznaniem PoSF częściej zmieniali pracę niż osoby, u których tego zaburzenia nie stwierdzono.⁶

CZYNNIKI FIZJOLOGICZNE

Deficyt neurologiczny

Zaburzenia neurologiczne i wynikające z nich deficyty funkcjonalne, oceniane za pomocą skali Rankina lub Barthela są jedną z najważniejszych przyczyn zmęczenia poudarowego.^{5-8,31} Autorzy wykazali, że u 27% pacjentów z rozpoznaniem PoSF za główną przyczynę objawów uważa się utrzymującą się dysfunkcję neurologiczną.⁶ Wyniki obserwacji wskazujące, że objawy zmęczenia u pacjentów z udarem mózgu są bardziej nasilone niż u chorych po przebytych TIA, również sugerują znaczenie deficytu neurologicznego jako przyczyny rozwoju PoSF.^{5,36} Jednak w wielu wcześniejszych badaniach pacjenci w ciężkim stanie neurologicznym i chorzy z zaburzeniami świadomości czy afazją, byli wykluczani z analizy.^{6,21} Dlatego interpretacja zależności między deficytem funkcjonalnym a występowaniem PoSF powinna być ostrożna.

Zaburzenia funkcji ruchowych ograniczają zdolność pacjenta do poruszania się i mogą być przyczyną zmęczenia.^{3,37} Wyniki badań wykazały również, że objawy zmęczenia są związane z niesprawnością fizyczną pacjenta, która często dotyczy chorych po przebytych udarach mózgu,³⁸ chociaż nie stwierdzono zależności między ich występowaniem a kondycją chorego.²⁶ Zaburzenia mowy (afazja lub ciężka dyzartria) również mogą wpływać na rozwój PoSF.^{5,6} Podobnie jest w przypadku porażenia nerwu twarzowego i osłabienia siły mięśniowej kończyny górnej³¹ czy też jakichkolwiek innych objawów neurologicznych.⁶ Wyniki badań opublikowane we wcześniejszych artykułach nie są jednak zgodne, a wpływ deficytu neurologicznego na występowanie PoSF rzadko był poddawany szczegółowej analizie pod kątem nasilenia poszczególnych objawów.

Choroby współistniejące i przyjmowane leki

Choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, nerek czy wątroby, choroba nowotworowa i przewlekłe choroby zapalne układu kostno-stawowego mogą być jedną z przyczyn wystąpienia zmęczenia poudarowego. W jednym z badań¹⁹ oceniono obecność objawów zmęczenia za pomocą skali FAS u 80 pacjentów z udarem mózgu, u 137 chorych z zastoinową niewydolnością serca i w grupie kontrolnej 160 osób zdrowych. Badacze wykazali, że nasilenie objawów zmęczenia u pacjentów z udarem mózgu (FAS 15,3) i u chorych z zastoinową niewydolnością serca (FAS 16,5) było podobne i istotnie większe niż u osób zdrowych (FAS 9,2). Obserwacje te sugerują, że nasilenie objawów zmęczenia u pacjentów z udarem mózgu może być większe w przypadku współistnienia u nich innych chorób. Ich wpływ na występowanie PoSF rzadko był poddawany analizom.

Nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie wtórne do przedawkowania leków hipotensyjnych może mieć związek z występowaniem PoSF. W przeprowadzonym ostatnio badaniu Harbison i wsp.³⁶ dokonywali ciągłego 24-godzinnego pomiaru ciśnienia krwi u pacjentów z udarem mózgu i wykazali, że częstość występowania objawów PoSF była większa u chorych z nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Ponieważ u osób zdrowych niedociśnienie wiąże się z uczuciem zmęczenia,³⁹ logiczne wydaje się przypuszczenie, że mogłoby ono również powodować wystąpienie PoSF. Często trudno jednak określić, czy zespół zmęczenia poudarowego jest związany z nieprawidłowym ciśnieniem krwi *per se*, czy też stanowi działanie niepożądane leków hipotensyjnych. Antagoniści receptora β lub α , antagoniści kanału wapniowego, diuretyki tiazydowe, antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować wystąpienie objawów zmęczenia bezpośrednio lub przez wywołanie niedociśnienia krwi.³⁶

Przewlekła niedokrwistość związana najpewniej z niedożywieniem, leżące u jej podłoża choroby przewlekłe lub przewlekłe krwawienie (tj. owrzodzenie błony śluzowej żołądka spowodowane stosowaniem leków przeciwplytkowych) również mogą powodować PoSF.⁴⁰ Z kolei leki przeciwłękowe, przeciwdepresyjne i nasenne mogą powodować złe samopoczucie i senność, co pacjent może odczuwać jako „zmęczenie”. Środki hipolipemizujące, takie jak statyny, mogą powodować rhabdomiolizę, objawiającą się miopatią, złym samopoczuciem i uczuciem zmęczenia.⁴¹ Chociaż we wcześniejszych badaniach nie traktowano stosowanych leków jako głównej przyczyny wystąpienia PoSF,⁶ ich rola w rozwoju tego zaburzenia powinna być dokładniej zbadana.

Zaburzenia snu

U pacjentów z udarem mózgu często występują zaburzenia snu w postaci bezdechu sennego, trudności w zasypianiu, chrapania, skrócenia oddechu i częstego oddawania

moczu w nocy. Wykazano, że u około 50-70% chorych z udarem mózgu występują zaburzenia oddychania podczas snu (wskaźnik bezdech/spływanie oddechu ≥ 10).⁴² Chociaż nadmierna senność i zbyt długi dobowy czas snu mają tendencję do ustępowania z upływem czasu, w ostrym okresie po udarze występują u 27% pacjentów, zaś po upływie siedmiu miesięcy u 28%.⁴² Bezsenność u pacjentów po udarze, związana z lękiem, depresją, bólem lub, co możliwe, bezpośrednio z uszkodzeniem mózgu, dotyczy 57% pacjentów w pierwszych miesiącach od zachorowania.⁴³ Wszystkie te zaburzenia snu mogą prowadzić do wystąpienia objawów zmęczenia w ciągu dnia,^{31,44} w tym bólów głowy, senności i zaburzeń uwagi. Chociaż wyniki ostatnich badań wykazały, że zaburzenia snu ściśle wiążą się z występowaniem PoSF,²³ nie oceniano tej zależności ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu.

PrSF

Glader i wsp.⁵ postawili hipotezę, że u wielu pacjentów z PoSF można byłoby stwierdzić objawy zmęczenia przed wystąpieniem udaru mózgu. Obecność objawów PrSF była najważniejszym czynnikiem związanym z rozwojem zespołu zmęczenia poudarowego (PoSF), ważniejszym nawet od deficytu funkcjonalnego i depresji.⁶ U pacjentów z PrSF zmęczenie nasilało się po wystąpieniu udaru, a objawy PoSF były u nich cięższe niż u osób bez PrSF.⁶ Wyniki innego badania²⁸ również wykazały, że u chorych w ostrej fazie udaru, PrSF jest istotnym czynnikiem związanym z występowaniem zespołu zmęczenia poudarowego. Ponieważ objawy PrSF były w tych badaniach oceniane retrospektywnie, pełna charakterystyka tego zaburzenia nie była możliwa. Zgodnie z obserwacjami autorów obecnego doniesienia⁶ u pacjentów z zespołem PrSF częściej niż u osób bez tego zaburzenia stwierdzano współistnienie innych chorób, co sugeruje co najmniej ich częściowy związek.

Ponadto istnieją dowody na to, że zespół PrSF jest czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu *per se*. Wyniki dwóch wcześniejszych badań środowiskowych wykazały, że duże wyczerpanie sił witalnych (drażliwość, stres, zmęczenie i zmęczenie) oceniane za pomocą kwestionariusza Maastricht było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu.^{45,46} Kolejne badania potwierdziły te obserwacje, ale tylko w odniesieniu do kobiet.⁴⁷ Chociaż związek patogenetyczny między objawami zespołu PrSF a występowaniem udaru mózgu pozostaje niejasny, możliwe, że zespół ten może być spowodowany niedotlenieniem mózgu związanym z obecnością takich chorób, jak cukrzyca czy zastoinowa niewydolność serca lub subkliniczna choroba naczyniowa mózgu.

Ból u pacjentów po przebytych udarach mózgu

U chorych z udarem mózgu często stwierdza się bóle pochodzenia ośrodkowego lub nocycyptywnego⁴⁸ związane

z zaburzeniami funkcji ruchowych i czuciowych. Ból utrudnia funkcjonowanie pacjenta i zmniejsza jakość życia (QOL),⁴⁹ a jeśli jest uporczywy lub znacznie nasilony, może prowadzić do wyczerpania i zmęczenia. W jednym z wcześniejszych badań wykazano, że objawy zmęczenia występowały u 53% chorych z bólem pochodzenia ośrodkowego i u 61% z bólem pochodzenia nocycyptywnego.⁵⁰ Z kolei wyniki innego badania wykazały słabą korelację między występowaniem dolegliwości bólowych po przebytych udarach a rozwojem zespołu PoSF.³¹ W kolejnych latach Naess i wsp.⁵¹ zbadali 408 pacjentów z utrzymującym się (>6 miesięcy) deficytem neurologicznym po udarze, stosując kwestionariusz dotyczący odczuwania bólu oraz takich dolegliwości, jak lęk, depresja i objawy zespołu PoSF i na podstawie uzyskanych wyników wyciągnęli wniosek, że zespół bólowy po przebytych udarach jest ściśle związany z rozwojem PoSF. Dlatego w niektórych przypadkach odpowiednie postępowanie, mające na celu zmniejszenie dolegliwości bólowych, mogłoby stanowić jedną z strategii leczenia tego zespołu.

Trudności z przyjmowaniem pokarmów i niedożywienie

Według wcześniejszych doniesień 50-80% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu ma trudności z przyjmowaniem pokarmów,⁵²⁻⁵⁷ wynikające z deficytu neurologicznego (dysfagia, porażenie nerwu twarzonego), zaburzeń uwagi lub utraty apetytu. Problemy te, skutkujące niedoborami żywieniowymi, wiążą się z dłuższą hospitalizacją, zwiększoną śmiertelnością szpitalną i większą zależnością pacjenta od innych osób.^{52,57-59} Chociaż trudności z przyjmowaniem pokarmów zmniejszają się z upływem czasu, u niektórych chorych mogą powodować postępujące niedożywienie. Wyniki jednego badania populacyjnego⁶⁰ wykazały, że u 24-26% pacjentów dochodzi do spadku masy ciała o co najmniej 3 kg (czynniki predykcyjne niedożywienia) w ciągu odpowiednio 4- i 16-miesięcznej obserwacji, a 66% i 46% chorych w tych punktach czasowych wskazało, że zmniejszenie ilości spożywanych przez nich pokarmów wynikało z trudności z jedzeniem. Oprócz ograniczeń fizycznych, pacjenci, którzy mają trudności z jedzeniem, mogą zgłaszać uczucie strachu, wstydu, zależności i izolacji społecznej⁶¹⁻⁶⁴ oraz depresję.^{60,65}

W niedawnym badaniu Westergren⁶⁶ poddał 6-miesięcznej obserwacji 89 pacjentów po udarze mózgu, wykazując ścisły związek między gorszym odżywieniem pacjentów a osłabieniem (badanie z użyciem kwestionariusza SF-12). Informowano wcześniej, że pacjenci z zespołem PoSF częściej zgłaszają brak apetytu niż chorzy bez tego zaburzenia.⁶ Wyniki tych obserwacji sugerują, że trudności z przyjmowaniem pokarmów lub niedożywienie mogą być jedną z przyczyn wystąpienia PoSF. Wpływ ten prawdopodobnie jest dwukierunkowy: osoby z objawami zmęczenia mają większe predyspozycje do wystąpienia niedoborów żywieniowych, z kolei chorzy niedożywieni są bardziej

narażeni na rozwój zespołu zmęczenia. Chociaż konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań, metody terapii, ukierunkowane na poprawę stanu odżywienia mogą być uważane jako metoda zapobiegania temu błędnemu kołu.

CZYNNIKI PSYCHICZNE I ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

Zaburzenia depresyjne

Zgodnie z wynikami dotychczasowych badań u pacjentów z zespołem zmęczenia poudarowego często obecna jest depresja.^{2,6,15,23,24,27,28} Zależność między PoSF a depresją jest jednak trudna do oceny, ponieważ testy stosowane w diagnozowaniu depresji często obejmują pozycje dotyczące zmęczenia. Postawiono hipotezę, że zmęczenie jest jednym z objawów somatycznych o dużej wartości różnicującej, stanowiącym czynnik predykcyjny wystąpienia depresji poudarowej.⁶⁷ Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z zespołem zmęczenia poudarowego rzadko zgłaszają niskie poczucie wartości, beznadziejność i myśli samobójcze. Co więcej, u wielu pacjentów z PoSF nie stwierdza się depresji.^{2,3,5-7,15,21} Wyniki analizy czynnikowej przeprowadzonej z jednoczesnym użyciem skali FAS i skali depresji Becka (Beck Depression Inventory) wykazały, że zmęczenie i depresja są zaburzeniami o oddzielnej konstrukcji,¹⁹ co sugeruje, że stanowią odrębne jednostki chorobowe. Wydaje się, że PoSF, zwłaszcza zmęczenie psychiczne,³³ może być ściśle związane z depresją, ale biorąc pod uwagę jego złożoną naturę, może wystąpić niezależnie do depresji poudarowej. Możliwe jest również, że zarówno zmęczenie, jak i depresja należą do szerszego i złożonego spektrum zaburzeń behawioralnych związanych z uszkodzeniem mózgu. Tseng i wsp.¹⁷ wykazali, że zmęczenie związane z wysiłkiem i zmęczenie przewlekłe u pacjentów po udarze mózgu stanowią dwa różne pod względem konstrukcji zaburzenia, a depresja jest czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia przewlekłego zmęczenia, ale nie tego związanego z wysiłkiem.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych, spowolnienie procesów myślowych i zaburzenia koncentracji mogą być przyczyną wystąpienia tzw. psychicznego PoSF. Wyniki badania z udziałem młodych pacjentów z udarem mózgu wykazały, że zaburzenia funkcji poznawczych, oceniane w skali MMSE, nie są związane z wystąpieniem zespołu PoSF.⁷ Wyniki te nie są jednak przekonujące, ponieważ skala MMSE jest prostym testem diagnostycznym o ograniczonej czułości i swoistości. Nawet pojedyncze, lakunarne ognisko zawału mózgu może powodować wystąpienie różnych zaburzeń poznawczych oraz objawów zmęczenia psychicznego.¹² Niestety ocena objawów PoSF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji poznawczych za pomocą

dostępnych testów jest wyjątkowo trudna i pacjenci ci zostali wyłączeni z wcześniejszych badań.^{6,36}

CZYNNIKI ORGANICZNE

Uszkodzenie mózgu i jego lokalizacja

Chociaż zaburzenia funkcji związane z uszkodzeniem układu nerwowego są ważną przyczyną wystąpienia zespołu PoSF, ok. 56% pacjentów z tym zaburzeniem nie potrafi wskazać powodu zmęczenia.⁶ Porównując grupę 66 chorych z niewielkim udarem mózgu i 73 pacjentów z TIA, Winward i wsp.²¹ wykazali częstsze występowanie PoSF u chorych z udarem (56%) niż wśród osób, które przebyły TIA (29%). Zauważyli też, że nawet u pacjentów z udarem, których stan neurologiczny został wstępnie oceniony na 0 punktów w skali NIHSS objawy zmęczenia były bardziej nasilone niż u osób z TIA (57 vs 29%). Dane te sugerują, że co najmniej w części zespół PoSF ma podłoże ośrodkowe. Niemniej zależność między lokalizacją uszkodzenia mózgu a wystąpieniem tego zaburzenia pozostaje niejasna.^{1,2,68-71}

Według niektórych doniesień udar prawej półkuli mózgu wiąże się z wystąpieniem objawów zmęczenia i braku energii,^{72,73} sugeruje się ponadto, że objawy te mogą być wynikiem przerwania połączeń między prawą wyspą a korą płata czołowego lub zakrętu przedniego.⁶⁸ Wyniki niedawnego badania pacjentów z penetrującym urazem mózgu⁷⁴ zasugerowały, że zespół zmęczenia jest ściśle związany z uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory przedczołowej, w której znajdują się liczne połączenia z obszarami stanowiącymi element układu neuroendokrynnego i wisceromotorycznego, takim jak podwzgórze. Zasugerowano również, że PoSF może być wynikiem uszkodzenia pnia mózgu i wzgórzowego tworzącego siatkowatego.^{15,70,71} Zgodnie z tą teorią wyniki jednego z badań potwierdziły zależność między występowaniem PoSF a udarem mózgu w rejonie unaczynienia tętnicy podstawnej.⁷

W większości badań, w tym również z zastosowaniem rezonansu magnetycznego, nie stwierdzono jednak związku między PoSF a lokalizacją uszkodzenia mózgu.^{2,3,6,8,33,75} Co więcej, w jednym z nich²⁵ wykazano częste występowanie tego zespołu u pacjentów z ogniskiem uszkodzenia zlokalizowanym nadnamiotowo, a nie w części podnamiotowej mózgu, a Tang i wsp.²⁴ donosili, że obecność zmian w obrębie jąder podstawy była ściślej związana z jego rozwojem niż uszkodzenie pnia mózgu lub mózdzku. Wyniki innego ostatnio przeprowadzonego badania wykazały, że objętość ognisk lakunarnego zawału w obrębie istotny białej koreluje z występowaniem takich objawów, jak anhedonia, apatia i anergia,⁷⁶ co sugeruje, że większe znaczenie w rozwoju PoSF ma rozległość ubytku tkankowego, a nie lokalizacja uszkodzenia. Te sprzeczne obserwacje mogą być wynikiem zbyt małej liczby zbadanych pacjentów

z uszkodzeniem obejmującym poszczególne obszary mózgu²⁴ albo złożonej natury PoSF.

Zaburzenia funkcji neuroprzebieżników

Autorzy kilku badań zasugerowali, że u pacjentów z chorobami układu nerwowego rolę w rozwoju zespołu zmęczenia mogą odgrywać neuroprzebieżniki.^{77,78} Według Bruno i wsp.⁷⁷ za rozwój objawów zmęczenia u chorych z zespołem postpolio może być odpowiedzialne uszkodzenie jądra soczewkowatego, podwzgórza i jąder wzgórza oraz (zwłaszcza) neuronów dopaminergicznych substancji czarnej. Z kolei Owen postulował, że u osób z chorobą Parkinsona zaburzenia przewodzenia sygnału dopaminergicznego w obrębie prążkowania mogą powodować spadek aktywacji kory i zaburzenia uwagi, prowadząc do rozwoju zespołu zmęczenia.⁷⁸ Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań klinicznych, które wykazały skuteczność amantadyny w leczeniu zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.^{79,80} Również u chorych z udarem mózgu dysfunkcja układu dopaminergicznego w obrębie jąder podstawy może odgrywać rolę w rozwoju zespołu zmęczenia.^{70,71} Z drugiej strony, częstsze zajęcie pnia mózgu i innych obszarów unaczynienia tylnego u pacjentów z PoSF sugeruje możliwe znaczenie przerywania dróg serotoninergicznym w rozwoju tego zespołu.¹⁵

Stan zapalny i zaburzenia immunologiczne

W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia stwierdzono wzrost liczby apoptotycznych, a zmniejszenie odsetka prawidłowych granulocytów obojętnochłonnych, a także zwiększenie na ich powierzchni ekspresji receptorów związanych ze śmiercią komórki i receptora dla czynnika martwicy nowotworu I.⁸¹ U tych chorych często stwierdza się cechy przewlekłego stanu zapalnego, przejawiającego się wzrostem stężenia cytokin prozapalnych i białka C-reaktywnego.^{82,83} Sugerowano również zmiany dotyczące ekspresji genów układu odpornościowego.^{84,85} Biorąc pod uwagę istotne znaczenie stanu zapalnego w kaskadzie procesów związanych z niedokrwieniem, należy przypuszczać, że procesy zapalne lub immunologiczne również mogą mieć związek z występowaniem zespołu zmęczenia poudarowego, chociaż ten problem rzadko był analizowany w poprzednich badaniach.

Zaburzenia perfuzji mózgowej

Wyniki jednego badania wykazały, że zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej lub środkowej mózgu korelują ze zwiększoną regionalną mózgową ekstrakcją tlenu (mierzoną za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej).⁸⁶ Zaburzenia funkcji poznawczych u tych pacjentów zmniejszają się po operacyjnym założeniu pomostu łączącego tętnicę szyjną zewnętrzną i wewnętrzną. Autorzy cytowanego badania

wysunęli hipotezę, że zaburzenia perfuzji u tych chorych uniemożliwiają zwiększenie mózgowego przepływu krwi i nasilenie procesów metabolicznych w odpowiedzi na wzrost zapotrzebowania metabolicznego podczas wykonywania zadań myślowych, co może z kolei powodować wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych.⁸⁷ Chociaż w przytoczonych pracach autorzy nie skupili się na problemie zmęczenia, dane te sugerują, że spadek perfuzji mózgowej czy zaburzona kompensacyjna reakcja naczynioruchowa może powodować u chorych z udarem spowodowanie myślenia i zmęczenie psychiczne.¹² Zależność między deficytem przepływu mózgowego a występowaniem zespołu PoSF nie została nigdy prawidłowo zbadana.

Wpływ zmęczenia na wyniki leczenia i jakość życia pacjentów

Zespół zmęczenia poudarowego ma istotny niekorzystny wpływ na codzienne życie pacjentów, zwłaszcza na ich aktywność fizyczną.^{2,6} W konsekwencji zespół ten utrudnia choremu udział w programach rehabilitacyjnych^{9,10} i wiąże się z gorszym przebiegiem rekonwalescencji neurologicznej,¹¹ większą zależnością od innych osób^{5,31} i zwiększoną śmiertelnością.⁵ Zespół PoSF może też zmniejszać aktywność seksualną chorego.⁶ Jego niekorzystny wpływ wydaje się większy u osób w podeszłym wieku,⁵ aczkolwiek również młodzi chorzy z udarem mózgu skarżą się na uporczywe uczucie zmęczenia, drażliwość i zaburzenia koncentracji. Analizując dane uzyskane na podstawie wywiadu z młodymi osobami w trakcie rehabilitacji, Roding i wsp.⁸⁸ wykazali, że zmęczenie ma niekorzystny wpływ na aktywność. Dlatego niezależnie od wieku chorych zespół PoSF może uniemożliwić osobom po udarze mózgu podjęcie na nowo aktywności społecznej, rodzinnej i zawodowej.^{15,75}

W konsekwencji jakość życia (quality of life, QOL) pacjentów po udarze mózgu z zespołem zmęczenia poudarowego jest często zmniejszona.^{5,12,13} Van de Port ocenił zależność między PoSF a wynikiem funkcjonalnym pacjentów i wykazał, że obecność tego zaburzenia jest istotnie związana z gorszym wykonywaniem złożonych czynności dnia codziennego (instrumental activities of daily living, IADL) i gorszą jakością życia związaną ze stanem zdrowia (health-related QOL, HRQoL).²² Po opanowaniu depresji i zmniejszeniu niedowładu połowicznego zależność między zespołem PoSF a wskaźnikiem IADL okazała się nieistotna, co sugeruje wpływ obu tych czynników na wyniki analizy. Ponadto depresja jest najsilniejszym czynnikiem modyfikującym i zaburzającym właściwą ocenę zależności między zmęczeniem a HRQoL. Niemniej jednak, nawet po uwzględnieniu wpływu zaburzeń depresyjnych, zespół zmęczenia nadal pozostaje istotnym czynnikiem niezależnie związanym z niskim HRQoL. Wyniki innego

badania wykazały, że u młodych pacjentów z udarem (15-49 lat) zespół PoSF był istotnie związany z niskim HRQoL, niezależnie od występowania objawów depresji.¹³ Autorzy badania wykazali silny związek tego zespołu z niską punktacją w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36 w pozycjach dotyczących zdrowia fizycznego, natomiast depresja miała niekorzystny wpływ na parametry oceniające zdrowie „niefizyczne”.

Leczenie

Lekarze powinni identyfikować i zwalczać potencjalnie uleczalne przyczyny zespołu PoSF. U pacjentów z przewlekłą niedokrwistością związaną z długotrwałą chorobą nerek stosowanie środków stymulujących wydzielanie erytropoetyny okazało się skuteczną metodą leczenia zmęczenia,⁴⁰ chociaż paradoksalnie zwiększało zapadalność na udar mózgu. Pacjentom z anoreksją i trudnościami w przyjmowaniu pokarmów należy zapewnić wspomaganie żywieniowe. U osób z zaburzeniami snu lub oddychania w trakcie snu powinno się wykonać badanie polisomnograficzne i jeśli to konieczne, zastosować odpowiednią metodę terapeutyczną, jak stosowanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych. Należy zwracać uwagę na obecność zaburzeń lękowych lub depresji i leczyć je, pamiętając, że leki stosowane w terapii tych zaburzeń mogą nasilać objawy zmęczenia.

Programy promocji zdrowia uczące metod radzenia sobie ze zmęczeniem i stresem przyczyniły się do istotnego zmniejszenia nasilenia zmęczenia u osób z chorobą nowotworową⁸⁹ i stwardnieniem rozsianym⁹⁰ i teoretycznie mogłyby pomóc również pacjentom z udarem mózgu. Według Jaracza i wsp.³³ sposób radzenia sobie ze stresem, zwłaszcza w zakresie emocji, jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu PoSF. Dlatego terapia mająca na celu poprawę umiejętności radzenia sobie ze stresem może być pomocna w prewencji i leczeniu PoSF. Wyniki analizy obejmującej podgrupę 125 chorych z udarem mózgu wybranych spośród 1140 pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi wykazały jednak, że postępowanie zgodnie z „programem samodzielnego radzenia sobie z chorobą przewlekłą” nie miało istotnego wpływu na zmniejszenie nasilenia objawów zmęczenia u pacjentów.^{91,92}

Przeprowadzono niewiele badań klinicznych dotyczących leczenia zespołu PoSF, a biorąc pod uwagę złożoną naturę tego zaburzenia, zrozumiałe jest, że stosowanie jednego leku rzadko okazywało się skuteczne. W badaniu Ogdena i wsp.⁹³ w dziesięcioosobowej grupie pacjentów leczonych metanosulfonianem tirilazadu przez 3 miesiące na nasilone objawy zmęczenia skarżyły się jedynie cztery osoby, podczas gdy w podobnej grupie chorych otrzymujących placebo objawy zgłosili wszyscy badani. Chociaż stwierdzone różnice były istotne statystycznie, liczba pacjentów objętych badaniem była zbyt mała, aby można było

wyciągnąć definitywne wnioski. W przeprowadzonym przez autorów obecnego opracowania metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, badaniu oceniającym zastosowanie fluoksetyny²⁰ ten lek nie okazał się skuteczny w łagodzeniu objawów PoSF, chociaż zmniejszał u tych chorych nasilenie depresji i innych zaburzeń emocjonalnych. Uzyskane wyniki sugerują, że rozwój zespołu PoSF może nie być ściśle związany z dysfunkcją układu serotonergicznego.⁹⁴ W jednym z ostatnich badań podano ocenę wpływ stosowania modafinyli, leku o udowodnionej skuteczności w leczeniu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM),⁹⁵ podając go 14 pacjentom z udarem obejmującym pień mózgu lub struktury międzymózgowia, 9 pacjentom z udarem korowym i 17 chorym na stwardnienie rozsiane.⁹⁶ Pacjenci z udarem pnia mózgu i międzymózgowia lepiej odpowiadali na leczenie niż osoby z udarem korowym. Autorzy badania wyciągnęli wniosek, że wystąpienie zespołu zmęczenia u chorych z udarem pniowym i obejmującym międzymózgowie może być spowodowane zaburzeniami funkcji aktywowującego tworów siatkowatego i że modafinyl, lek pierwotnie stosowany w leczeniu hipersomnii czy narkolepsji, jest skuteczny jedynie u tych chorych, u których ognisko udarowe obejmuje tę strukturę. Niestety przeprowadzone badanie nie było kontrolowane placebo, a liczba włączonych pacjentów była zbyt mała. Dlatego nadal brakuje wystarczających dowodów wskazujących na właściwe postępowanie u pacjentów z zespołem PoSF.⁹²

Podsumowanie

Zespół zmęczenia poudarowego jest częstym, powodującym niesprawność i często uporczywym problemem pogarszającym jakość życia i wyniki leczenia pacjentów. Jego etiologia jest złożona i związana z różnymi czynnikami. Mimo rosnącego zainteresowania tym tematem w dotychczasowych publikacjach rzadko zwracano uwagę na znaczenie takich czynników, jak choroby współistniejące, stosowane leki, nasilenie deficytu neurologicznego, zaburzenia snu, ból, stan odżywienia itd. Z powodu małej liczby pacjentów z uszkodzeniem obejmującym poszczególne obszary mózgu wiarygodność badań, oceniających rolę lokalizacji uszkodzenia również była zbyt mała. Konieczne jest przeprowadzenie lepiej zaprojektowanych badań, które ułatwią zrozumienie patofizjologii zespołu PoSF. Podobnie jak w przypadku osób z innymi chorobami, konieczne jest zidentyfikowanie podstaw biologicznych zespołu zmęczenia u chorych z udarem mózgu w celu poszerzenia wiedzy dotyczącej natury PoSF oraz opracowanie narzędzi diagnostycznych i metod terapeutycznych. Należy mieć nadzieję, że wysiłek ten pozwoli w przyszłości rozwinąć strategie zapobiegania i leczenia tego prowadzącego do nieprawności zaburzenia.

Konflikt interesów

Przeprowadzenie tego badania zostało wsparte przez fundusz naukowy Korean Research Foundation (KRF-2007-E00560) i grant uzyskany od Brain Research Center of the 21st Century Frontier Research Program, ufundowany przez Koreańskie Ministerstwo Nauki i Technologii (M103KV010010 06K2201 01010).

Copyright 2011, 2012 International Journal of Stroke. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

1. Leegaard OF. Diffuse cerebral symptoms in convalescents from cerebral infarction and myocardial infarction. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 348–55.
2. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:173–8.
3. Van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HW, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics. *Eur Neurol* 2001; 45:28–33.
4. Staub F, Annoni JM, Gramigna S, Bogousslavsky J. Time dynamics of post-stroke fatigue. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:49.
5. Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a two-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2002; 33:1327–33.
6. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kim JS. Poststroke fatigue: characteristics and related factors. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19:84–90.
7. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:245–50.
8. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, Harder I, Kirkevoeld M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:134–41.
9. Michael K. Fatigue and stroke. *Rehabil Nurs* 2002; 27:89–94, 103.
10. Morley W, Jackson K, Mead GE. Post-stroke fatigue: an important yet neglected symptom. *Age Ageing* 2005; 34:313.
11. Malcc JF, Richardson JW, Sinaki M, O'Brien MW. Types of affective response to stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:279–84.
12. Van Zandvoort MJ, Kappelle LJ, Algra A, De Haan EH. Decreased capacity for mental effort after single supratentorial lacunar infarct may affect performance in everyday life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:697–702.
13. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up. *Stroke* 2006; 37:1232–6.
14. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
15. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12:75–81.
16. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions; Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:1714–20.
17. Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, Kluding PM. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke. *Stroke* 2010; 41:1–5.
18. Lynch J, Mead G, Greig C et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J Psychosom Res* 2007; 63:539–44.
19. Smith OR, van den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage heart failure: application of the fatigue assessment scale. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1915–9.
20. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo controlled study. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:103–8.
21. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke* 2009; 40:757–61.
22. Van de Port IG, Kwakkel G, Schepers VP, Heinemans CT, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:40–5.
23. Park JY, Chun MH, Kang SH, Lee JA, Kim BR, Sin MJ. Functional outcome in post stroke patients with or without fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88:554–8.
24. Tang WK, Chen YK, Mok V et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol* 2010; 257:178–82.
25. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87:184–8.
26. Michael KM, Allen JK, Macko RF. Fatigue after stroke: relationship to mobility, fitness, ambulatory activity, social support, and falls efficacy. *Rehabil Nurs* 2006; 31:210–7.
27. Van de Port IG, Kwakkel G, Bruin M, Lindeman E. Determinants of depression in chronic stroke: a prospective cohort study. *Disabil Rehabil* 2007; 29:353–8.
28. Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil* 2011; 33:334–42.
29. Mead G, Lynch J, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke* 2007; 38:2090–5.
30. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4:1–10.
31. Appellos P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke. A population-based study. *Int J Rehabil Res* 2006; 29:329–33.
32. Lai SM, Duncan PW, Dew P, Keighley J. Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis* 2005; 2:1–11.
33. Jaracz K, Mielcarek L, Kozubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41:36–43.
34. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *Psychosom Res* 1998; 45:53–65.
35. Falconer M, Walsh S, Harbison JA. Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 431–34.
36. Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA. *QJM* 2009; 102:109–15.
37. Tseng BY, Kluding P. The relationship between fatigue, aerobic fitness, and motor control in people with chronic fatigue: a pilot study. *J Geriatr Phys Ther* 2009; 32:97–102.
38. Saunders DH, Greig CA, Young A, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Stroke* 2004; 35:22–35.
39. Wessely S, Nickson J, Cox B. Symptoms of low blood pressure: a population study. *Br Med J* 1990; 301:362–5.
40. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019–32.
41. Bęłtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins – mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009; 4:209–28.
42. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73:1313–22.
43. Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R et al. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:90–7.
44. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Gustafson Y. Sleep apnea, delirium, depressed mood, cognition, and ADL ability after stroke. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:391–7.
45. Schwartz SW, Carlucci C, Chambless LE, Rosamond WD. Synergism between smoking and vital exhaustion in the risk of ischemic stroke: Evidence from the ARIC Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14:416–24.
46. Schutte maker GE, Dinant GJ, Van der Pol, Verhelst AFM, Appels A. Vital Exhaustion as a Risk Indicator for First Stroke. *Psychosomatics* 2004; 45:114–8.
47. Kornerup H, Marott JL, Schnohr P, Boysen G, Barefoot J, Prescott E. Vital exhaustion increases the risk of ischemic stroke in women but not in men: results from the Copenhagen city heart study. *J Psychosom Res* 2004; 45:114–8.
48. Kim JS. Post-stroke pain (review). *Expert Rev Neurother* 2009; 9:711–22.
49. Choi-Kwon S, Choi JM, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Factors affecting the quality of life at 3 years post-stroke. *J Clin Neurol* 2006; 2:34–41.
50. Widar M, Ek A-C, Ahlström G. Coping with long-term pain after a stroke. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:215–2.

51. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol* 2010; 257: 1446–52.
52. Axelsson K, Norberg A, Asplund K. Eating after a stroke – towards an integrated view. *Int J Nurs Stud* 1984; 21:93–9.
53. Carr EK, Hawthorn PJ. Lip function and eating after a stroke: a nursing perspective. *J Adv Nurs* 1988; 13:447–51.
54. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S. Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989; 89:1092–6.
55. Jacobsson C, Axelsson K, Osterlind PO, Norberg A. How people with stroke and healthy older people experience the eating process. *J Clin Nurs* 2000; 9:255–64.
56. Westergren A, Karlsson S, Andersson P, Ohlsson O, Hallberg IR. Eating difficulties, need for assisted eating, nutritional status and pressure ulcers in patients admitted for stroke rehabilitation. *J Clin Nurs* 2001; 10:257–69.
57. Westergren A, Ohlsson O, Hallberg IR. Eating difficulties in relation to gender, length of stay, and discharge to institutional care, among patients in stroke rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2002; 24:523–3.
58. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehab* 1996; 77:340–5.
59. Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, Yun SC, Koh JY, Kang DW. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. *Arch Neurol* 2008; 65:39–43.
60. Jönsson AC, Lindgren I, Norrving B, Lindgren A. Weight loss after stroke: a population-based study from the Lund stroke register. *Stroke* 2008; 39:918–23.
61. Sidenvall B, Fjellström C, Ek AC. The meal situation in geriatric care – intentions and experiences. *J Adv Nurs* 1994; 20:613–21.
62. Jacobsson C, Axelsson K, Wenngren BI, Norberg A. Eating despite severe difficulties: assessment of poststroke eating. *J Clin Nurs* 1996; 5:23–31.
63. Jacobsson C, Axelsson K, Norberg A, Asplund K, Wenngren BI. Outcomes of individualized interventions in patients with severe eating difficulties. *Clin Nurs Res* 1997; 6:25–44.
64. Perry L, McLaren S. Eating difficulties after stroke. *J Adv Nurs* 2003; 43:360–9.
65. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:308–13.
66. Westergren A. Nutrition and its relation to mealtime preparation, eating, fatigue and mood among stroke survivors after discharge from hospital – a pilot study. *Open Nurs J* 2008; 2:15–20.
67. de Coster L, Leentjens AF, Lodder J, Verhey FR. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:358–62.
68. Manes F, Paradiso S, Robinson RG. Neuropsychiatric effects of insular stroke. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187:707–12.
69. Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke. *Stroke* 2003; 34:1046–50.
70. Staub F, Annoni JM, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: A pilot study. *Cerebrovasc. Dis* 2000; 10(Suppl. 2): 62.
71. Staub F, Annoni JM, Bogousslavsky J. Post-stroke fatigue: a major problem in “non-disabling” stroke. *Cerebrovasc. Dis* 2002; 13(Suppl. 3): 96.
72. Sisson RA. Cognitive status as a predictor of right hemisphere stroke outcomes. *J Neurosci Nurs* 1995; 27:152–6.
73. Sisson RA. Life after a stroke: coping with change. *Rehabil Nurs* 1998; 23:198–203.
74. Pardini M, Krueger F, Raymond V, Grafman J. Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 74:749–54.
75. Carlsson GE, Mo¨ller A, Blomstrand C. Consequences of mild stroke in personso75. ears – a 1-year follow-up. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:383–8.
76. Lavretsky H, Zheng L, Weiner M et al. The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1040–5.
77. Bruno RL, Creange SL, Frick NM. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? *Am J Med* 1998; 105:66–73.
78. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR et al. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson’s disease. *Brain* 1993; 116:1159–75.
79. Krupp LB, Colye PK, Doscher C et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trail of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45:1956–61.
80. Comi G, Leocani L, Rossi, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248:174–9.
81. Kennedy G, Spence V, Underwood C, Belch JJF. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2004; 57:891–3.
82. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933:185–200.
83. Raison CL, Lin JMS, Reeves WC. Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain Behav Immun* 2009; 23:327–3.
84. Steinau M, Unger ER, Vernon SD, Jones JF, Rajeevan MS. Differential display PCR of peripheral blood for biomarker discovery in chronic fatigue syndrome. *J Mol Med* 2004; 82:750–5.
85. Lyall M, Peakman M, Wessely S. A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55: 79–90.
86. Sasoh M, Ogasawara K, Kuroda K et al. Effects of EC-IC bypass surgery on cognitive impairment in patients with hemodynamic cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2003; 59:455–63.
87. Tiemeier H, Breteler MM, van Popele NM, Hofman A, Witteman JCM. Late life depression is associated with arterial stiffness: a populationbased study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1105–10.
88. Roding J, Lindström B, Malm J, Ohman A. Frustrated and invisible younger stroke patients’ experiences of the rehabilitation process. *Disabil Rehabil* 2003; 25:867–74.
89. Fawzy NW. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. *Cancer Nursing* 1995; 18:427–38.
90. Ward N, Winters S. Results of a fatigue management programme in multiple sclerosis. *Br J Nurs* 2003; 12:1075–80.
91. Lorig KR, Ritter P, Stewart AL et al. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes. *Med Care* 2001; 39:1217–23.
92. McGeough E, Pollock A, Smith LN et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. July 8 2009: CD007030. Review.
93. Ogden JA, Mee EW, Utley T. Too little, too late: does tirilazad mesylate reduce fatigue after subarachnoid haemorrhage? *Neurosurgery* 1998; 4:782–7.
94. Anderson G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25:1099–104.
95. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:179–83.
96. Brioschi A, Gramigna S, Werth E et al. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients. *Eur Neurol* 2009; 62:243–9.