

# Zmęczenie jako objaw przewlekłego zapalenia w chorobach reumatycznych

## Fatigue as a clinical manifestation of chronic inflammation in rheumatic diseases

MAGDALENA KRAJEWSKA-WŁODARCZYK

Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Zmęczenie definiowane jako trwałe, subiektywne odczucie uogólnionego znużenia lub wyczerpania; jest powszechnym, trudnym do opanowania objawem w przebiegu wielu chorób reumatycznych, pogłębiającym niepełnosprawność oraz wywierającym istotny wpływ na jakość życia. Natura zmęczenia jest złożona i obejmuje jednocześnie zjawiska fizjologiczne, psychologiczne i socjalne. Mimo częstego występowania, patogeneza zmęczenia jest wciąż słabo poznana, a jego obecność i nasilenie są niedoceniane w praktyce klinicznej. Stan przewlekłego zapalenia związany z chorobami reumatycznymi, jest uważany za potencjalny czynnik wpływający na rozwój zmęczenia. Dostępne leczenie skutecznie redukuje stan zapalny oraz obniża aktywność choroby, lecz zmęczenie nadal stanowi utrzymujący się stale problem dla chorych, który może stać się źródłem frustracji dla chorych i lekarzy. Kliniczna ocena choroby obecnie opiera się głównie na obiektywnych kryteriach, podczas gdy tak szczególny objaw jak zmęczenie, jest doświadczany i opisywany wyłącznie przez chorego. Identyfikacja i analiza subiektywnych składowych zmęczenia u każdego chorego może stanowić obiektywną podstawę do prowadzenia optymalnej terapii zmęczenia w codziennej praktyce.

**Słowa kluczowe:** zmęczenie, stan zapalny, choroby reumatyczne

Fatigue defined as the enduring, subjective sensation of generalized tiredness or exhaustion is a common, difficult to manage symptom in the course of many rheumatic diseases, aggravating the disability and exerting a significant impact on the quality of life. The nature of fatigue is complex, simultaneously representing physiological, psychological and social phenomena. Despite its high prevalence, the pathogenesis of fatigue is still poorly understood and its occurrence and severity are often under-emphasized in clinical practice. Chronic inflammation associated with rheumatic diseases has been suggested as a potential contributor to the development of fatigue. The available treatment effectively targets the inflammation and reduces the disease activity, but fatigue is still a persistent problem for patients and can be a source of frustration for the patients and physicians. Clinical evaluation of a disease relies mostly upon objective criteria, while such a specific symptom as fatigue can be experienced and reported exclusively by the patient. The identification and analysis of the subjective components of fatigue in an individual patient should provide an objective basis for managing fatigue in everyday practice

**Key words:** fatigue, inflammation, rheumatic diseases

© Hygeia Public Health 2017, 52(2): 119-125

www.h-ph.pl

Nadesłano: 09.02.2017

Zakwalifikowano do druku: 10.04.2017

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk  
Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie  
ul. Wojska Polskiego 30, 10-229 Olsztyn  
tel. 604 53 52 95, e-mail: magdalenakw@op.pl

### Wstęp

Zmęczenie, rozumiane jako wyczerpanie i zmniejszenie siły z towarzyszącym uczuciem senności jest często obserwowanym, subiektywnym objawem w chorobach reumatycznych [1]. Aktywność fizyczna, zależna od strukturalnych i funkcjonalnych połączeń układów ruchowych, czuciowych oraz poznawczych i motywacyjnych, dodatkowo kontrolowana jest przez czynniki środowiskowe wewnętrzne (homeostaza) i zewnętrzne (np. temperatura, wilgotność powietrza, hałas). Receptory czuciowe umiejscowione w skórze, układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym, narządzie ruchu, słuchu i wzroku odbierają bodźce i zapoczątkowują przewodzenie impulsów aferentnych. Po ocenie impulsu neurony ruchowe kory aktywują jądra pnia mózgu i komórki ruchowe rogów przednich rdzenia kręgowego (droga eferentna). Za

pośrednictwem nerwów obwodowych oraz połączeń nerwowo-mięśniowych, sygnał z dolnego neuronu jest przekazywany do mięśni, inicjując procesy metaboliczne produkujące energię potrzebną do wywołania skurczu włókien mięśniowych. Zaburzenia na każdym z etapów tego procesu mogą skutkować uczuciem nadmiernego zmęczenia. Wyróżnia się zmęczenie obwodowe, będące niezdolnością do utrzymania odpowiedniej siły lub szybkości pracy oraz centralne, określane jako nieskuteczne inicjowanie zamierzonych działań i aktywności fizycznej, wymagających motywacji wewnętrznej [2]. W warunkach fizjologicznych zmęczenie po wysiłku fizycznym lub psychicznym jest mechanizmem ochronnym organizmu, zmuszającym do ograniczenia aktywności i oszczędzania energii. W przebiegu niektórych chorób zmęczenie może być wyjaśnione zaburzeniami metabolizmu mięśni lub

funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, natomiast w przypadku chorób reumatycznych występowanie zmęczenia prawdopodobnie wiąże się również ze stanem przewlekłego zapalenia, towarzyszy chorym niezależnie od podejmowanej aktywności fizycznej i nie ustępuje w spoczynku [3, 4].

Natura zmęczenia ma charakter złożony. Zmęczenie jest wysoce subiektywnym wrażeniem i jako takie trudno podlega obiektywnej ocenie, a często trudne jest też do zrozumienia przez rodziny lub osoby sprawujące opiekę nad chorym [5]. W odczuwaniu zmęczenia istotną rolę odgrywają elementy osobiste: wiek, płeć, zatrudnienie, otoczenie i wsparcie socjalne. Czynniki oddziałujące na występowanie i nasilenie zmęczenia w przebiegu chorób reumatycznych obejmują dodatkowo nasilenie stanu zapalnego i aktywności choroby, przewlekły ból, wpływ niepełnosprawności, zaburzeń snu i obniżenia jakości życia warunkowanej chorobą oraz zaburzenia emocjonalne, w tym lęk i odczyny depresyjne [3, 6].

### Rola zapalenia w patogenezie zmęczenia

Zmęczenie często towarzyszy przewlekłym chorobom, zwłaszcza o podłożu zapalnym, w tym reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS; dawne nazwy: gościec przewlekle postępujący; łac. *polyarthritiis reumatoidea*, ang. *rheumatoid arthritis*), spondyloartrypatiom seronegatywnym i układowym chorobom tkanki łącznej, ale także chorobom nowotworowym, infekcjom, cukrzycy typu I oraz innym chorobom autoimmunologicznym [4].

Aktywacja układu odpornościowego związana jest z produkcją i uwalnianiem cytokin regulujących odpowiedź immunologiczną. Poza działaniem obwodowym, cytokiny pełnią również funkcję sygnałową w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) na drodze neuronalnej i humoralnej. Cytokiny prozapalne mogą aktywować obwodowo nerw błędny i za pośrednictwem włókien aferentnych modulować czynność mózgu [7], mogą także aktywować immunokompetentne komórki mikrogleju, zlokalizowane wzdłuż naczyń krwionośnych w narządach okołokomorowych, w miejscach gdzie naczynia włosowate mają budowę okienkową sprawiającą, że bariera krew-mózg jest niekompletna [8]. Aktywowane komórki mikrogleju zdolne są do dalszej produkcji i miejscowego wydzielania cytokin. Początkowo lokalny efekt cytokinowy w mózgu rozprzestrzenia się przez proces dyfuzji, dalszą aktywację komórek mikrogleju i za pośrednictwem neuronów projekcyjnych [9]. Mechanizmem kluczowym w modulowaniu funkcji neuronów przez cytokiny, są modyfikacje monoaminergicznego przekazywania nerwowego, zachodzące za pośrednictwem enzymów zaburzających biosyntezę dopaminy i serotoniny. Jednym z takich enzymów jest cyklohydrolaza

trifosforanu guanozyny-1 (GTP-CH1 – *guanosine triphosphate cyclohydrolase-1*), związana z wytwarzaniem neopteryny, odbywającym się kosztem wytwarzania tetrahydrobiopteryny (BH4) – podstawowego kofaktora w produkcji dopaminy i serotoniny [10, 11]. Cytokiny prozapalne aktywują dodatkowo, występującą w OUN 2,3-dioksygenazę indolową (IDO), enzym odpowiedzialny za degradację tryptofanu w szlaku kynureninowym, również obniżając biosyntezę serotoniny [12]. Oprócz wpływu na zmniejszenie produkcji serotoniny i dopaminy, cytokiny ograniczają neurotransmisję tych przekazywników ograniczając ich dostępność synaptyczną [13, 14].

Mechanizm powstawania zmęczenia jest złożony. W badaniu prowadzonym na myszach z nowotworem jelita grubego, mającym na celu rozróżnienie wpływu zmniejszenia masy mięśniowej od wpływu zaburzeń emocjonalnych na nasilenie zmęczenia stwierdzono, że osłabienie siły mięśniowej nie było związane ze zmianami ekspresji izoform miozyny, ani z pogorszeniem kurczliwości mięśni badanych zwierząt. Dodatkowo włączenie leczenia przeciwnowotworowego skutkowało obniżeniem stężenia IL-1 $\beta$  i IL-6 w mózgu, zmniejszało objawy depresyjne oraz poprawiało siłę mięśniową bez zmiany masy mięśniowej zapalnym [15]. W innym doświadczeniu na modelu zwierzęcym, podanie IL-1 prowadziło do osłabienia chęci do kontaktów społecznych, zwiększenia senności i zmniejszenia masy ciała zwierząt. Objawy te ustępowały po wstrzyknięciach białek działających przeciwzapalnie: antagonisty receptora interleukiny-1 (IL-1RA – *IL-1 receptor antagonist*) oraz IL-10 [16].

Badania prowadzone wśród ludzi, także wskazują na potencjalny związek występowania zmęczenia ze współistniejącym stanem zapalnym. W opublikowanych pracach dotyczących chorych z zespołami mielodysplastycznymi i ostrymi białaczkami szpikowymi, nasilenie zmęczenia wiązało się ze wzrostem stężenia w surowicy cytokin prozapalnych: IL-6, czynnika martwicy guza- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) oraz przeciwzapalnego IL-1RA [17], natomiast wśród chorych z rakiem płuca ze wzrostem stężenia IL-8T-251A [18]. Występowanie zmęczenia u tych chorych wywołane mogło być oczywiście także działaniami niepożądanymi stosowanej terapii onkologicznej. Są jednak doniesienia opisujące nasilone zmęczenie u pacjentów nawet 10 lat po zakończonym leczeniu, skojarzone z podwyższonymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*) oraz IL-6 [19, 20]. Wśród osób z rozpoznaniem zespołem przewlekłego zmęczenia obserwowano wzrost stężenia IL-8 w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [21], u badanych żołnierzy cierpiących na bezsenność stwierdzono wyższe stężenia CRP w stosunku do pomiarów wykonywanych po ustąpieniu zaburzeń snu [22]. Pośrednich dowodów

na wpływ stan zapalny w nasileniu zmęczenia, dostarczają dane z obserwacji chorych na RZS, leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, skierowanymi przeciw TNF- $\alpha$ , IL-6 i antygenowi CD-20. Niezależnie od zastosowanej terapii, wszystkie leki biologiczne redukowały zmęczenie towarzyszące chorobie [23]. Odmienne, u chorych na zapalenie wątroby typu C, poddanych immunoterapii opartej na prozapalnym działającym interferonie  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), nasilone zmęczenie występowało już na początku terapii, podczas gdy zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych pojawiały się dopiero w późnej fazie leczenia, co może również sugerować związek zapalenia z występowaniem zmęczenia [24].

Z pewnością zmęczenie towarzyszące stanom zapalnym zależy nie tylko od toczącego się procesu zapalnego, a jego obecność i nasilenie, może być wtórnym objawem skojarzonym z niedokrwistością chorób przewlekłych, obniżeniem stężenia żelaza związanego ze wzrostem produkcji hepcydyny indukowanej wzrostem stężenia IL-6, spadkiem aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, opornością na glikokortykoidy oraz działaniami niepożądanymi stosowanej terapii [25, 26].

## Zmęczenie w chorobach reumatycznych

Zmęczenie, jest objawem często spotykanym w przebiegu wielu chorób reumatycznych. Powszechnie ten objaw obserwowany jest u chorych z RZS, spondyloartropatiami seronegatywnymi oraz układowymi chorobami tkanki łącznej, a mimo to rzadko podlega ocenie w praktyce klinicznej. Opracowano wiele metod pomiaru stopnia nasilenia zmęczenia związanego z chorobami przewlekłymi, część z nich używanych jest także w chorobach reumatycznych [27].

Najprostszą i najczęściej stosowaną skalą oceny zmęczenia, jest 100-mm. Jest to pozioma, wizualna skala analogowa VAS (*visual analog scale*), określająca nasilenie dolegliwości w proporcjonalny sposób między skrajnymi punktami, gdzie 0 oznacza brak zmęczenia, a 100 – zupełny brak siły i energii. Ocena przy użyciu skali VAS, dzięki prostocie pomiaru może być bardzo przydatna podczas rutynowego badania [28].

Kolejnym przydatnym testem do pomiaru zmęczenia w przebiegu chorób reumatycznych jest podskala witalności kwestionariusza jakości życia SF-36 (*Short Form vitality subscale*) [29]. Wspomniane metody nie obejmują jednak wszystkich aspektów zmęczenia.

Walidowano dwa inne testy pomiaru zmęczenia u chorych na RZS. Kwestionariusz *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF) zawiera 16 pytań badających cztery wymiary zmęczenia: nasilenie, zmęczenie psychiczne, częstotliwość występowania oraz wpływ na wykonywanie codziennych aktywności [30]. Drugim walidowanym testem dla oceny zmęczenia u chorych na

RZS jest metoda z użyciem kwestionariusza FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*), składającego się z 13 pytań dotyczących zmęczenia ogólnego, fizycznego, psychicznego i chęci do życia [31]. Kwestionariusz FACIT-F stosowany jest w badaniach również do oceny zmęczenia związanego z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Zmęczenie jest jednym z sześciu parametrów używanych do oceny aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz osiowej postaci łuszczycowego zapalenia stawów za pomocą kwestionariusza BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*) [32]. Najczęściej używanym kwestionariuszem, spośród wielu metod oceny zmęczenia związanego z toczeniem rumieniowatym układowym, jest kwestionariusz FSS (*Fatigue Severity Scale*), składający się z dziewięciu pytań dotyczących wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorego [33].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, związaną z przewlekłym, miejscowym i ogólnoustrojowym stanem zapalnym. Zmęczenie w RZS obecne jest ciągle u prawie połowy chorych [34]. Uogólniony stan zapalny w RZS jest jednym z czynników wpływających na obecność zmęczenia, które może dodatkowo być nasilane bólem, niepełnosprawnością spowodowaną miejscowym zapaleniem, destrukcją stawową i sarkopenią oraz depresją, stanami lękowymi, zaburzeniami snu i innymi czynnikami psychosocjalnymi [35], które prawdopodobnie występuje niezależnie od wieku chorych oraz od czasu trwania choroby [36].

Wydaje się, że zachowana odpowiednio wysoka, codzienna aktywność fizyczna chorych przyczynia się do obniżenia odczuwanego zmęczenia [37]. Podobną, niestety tylko niską lub umiarkowaną, skutecznością w redukcji zmęczenia wywołanego chorobą wykazały się tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak Metotrexat, Leflunomid i Sulfasalazyna [38] oraz leki biologiczne, w tym przeciwciała anty TNF- $\alpha$  (Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Infliksymab), anty IL-6 (Tocilizumab), skierowane przeciw antygenowi CD20 (Rytuksymab) oraz białko blokujące sygnał kostymulujący CD80/CD86-CD28 (Abatacept) [39]. Ostatnio donoszono o pozytywnym wpływie leczenia przeciwciałami anty IL-17 (Secukinumab) i inhibitorem kinazy Janusowej (Tofacitinib) na obniżenie zmęczenia ocenianego przy pomocy kwestionariusza FACIT-F i SF-36 [40, 41]. Ze względu na różne mechanizmy działania wspomnianych leków, można przypuszczać, że poprawa w zakresie zmęczenia występująca w efekcie terapii RZS, zależy od zmniejszenia stanu zapalnego. Jednak zmniejszenie aktywności choroby oceniane przy pomocy odpowiednich wskaźników, podobnie jak obniżenie stężenia CRP u chorych na RZS, nie zawsze wiąże się z pro-

porcjonalną redukcją zmęczenia, potwierdzając udział wielu czynników w rozwoju tego objawu [42, 43].

Spondyloartropatie seronegatywne są grupą przewlekłych chorób zapalnych narządu ruchu związanych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, obecnością antygeny HLA B27 oraz określonymi pozastawowymi manifestacjami. Zwłaszcza w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK; dawne nazwy: choroba Bechterewa, choroba Marie-Strümpflla-Bechterewa; łac. *spondylitis ankylopoetica*, *spondyloarthritis ankylopoetica*; ang. *ankylosing spondylitis*) oraz łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS; łac. *arthropatia psoriatica*; ang. *psoriatic arthritis*), zmęczenie stanowi jedną z głównych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów i obecne jest odpowiednio u ok. 65% i 50% chorych [6,44,45]. Wiele badań wskazuje na związek zmęczenia towarzyszącego ZZSK i ŁZS z współwystępującym bólem, aktywnością choroby oraz niepełnosprawnością fizyczną [6, 46-48], a wśród osób z ŁZS opisywano dodatkowo istotny związek obecności i nasilenia zmęczenia z nasileniem łuszczyca oraz z niższym poziomem wykształcenia. U chorych na ŁZS, zmęczenie opisywano jako najczęściej po bólu zgłaszany objaw, bardziej nawet dokuczliwy niż stopień zaawansowania łuszczykowych zmian skórnych [49]. Wyniki licznych prac wskazują na związek aktywności choroby z nasileniem zmęczenia badanych osób ze spondyloartropatiami [47, 50, 51]. Niestety dane dostarczane w piśmiennictwie, dotyczące wpływu leczenia na poprawę w zakresie zmęczenia, nie są jednoznaczne. Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wydają się nie zmniejszać zmęczenia [47], natomiast terapie inhibitorami TNF- $\alpha$  według niektórych badaczy znacząco [52] lub jedynie umiarkowanie [53] wpływają pozytywnie na odczuwanie zmęczenia przez chorych. Podobnie, jak u chorych na RZS, także w tej grupie chorych poprawę pomaga uzyskać regularna aktywność fizyczna [54].

W przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (SLE – łac. *lupus erythematosus systemicus*; ang. *systemic lupus erythematosus*), przewlekłej, obejmującej wiele narządów, autoimmunologicznej choroby tkanki łącznej, zmęczenie obecne jest nawet u 90% chorych [55]. Poza powszechnym występowaniem tego objawu, istotne jest również jego nasilenie. W jednym z badań zmęczenie było dla chorych dolegliwością bardziej uciążliwą niż towarzyszące chorobie bóle mięśniowo-stawowe, depresja i lęk [56]. Aktywność SLE, wobec opisywanych w piśmiennictwie wyników badań, prawdopodobnie nie wpływa bezpośrednio na nasilenie zmęczenia [57], które zgłaszane jest przez chorych także w okresach niskiej aktywności choroby oraz remisji [56, 58], jednak niedające się wytłumaczyć nasilenie zmęczenia, może być wczesną oznaką zbliżającego się nawrotu choroby [59]. Ze względu

na często występującą fotowrażliwość i związane nią ograniczenie ekspozycji na światło słoneczne osób chorych, doszukiwano się związku zmęczenia z obniżeniem stężenia witaminy D<sub>3</sub> – 25(OH)<sub>2</sub>D, lecz nie udało się jednoznacznie potwierdzić takiej zależności [60, 61]. Natomiast na obecność i nasilenie zmęczenia w SLE wywierają wpływ stany lękowe, zaburzenia snu i niska aktywność fizyczna chorych [58, 59], a pomocne mogą być codzienne ćwiczenia ruchowe [55]. Chociaż zmęczenie w toczeniu występuje wręcz nagminnie, wydaje się być objawem niedocenianym przez lekarzy i stanowi w tej chorobie jedną z głównych, podawanych przez chorych przyczyn braku satysfakcjonujących efektów leczenia oraz rozbieżności w postrzeganiu przez lekarzy i chorych osiąganych wyników stosowanych terapii [63].

Pierwotny zespół Sjögrena (dawna nazwa: choroba Mikulicza-Radeckiego; łac. *syndroma Sjögreni*; ang. *Sjögren's syndrome*), to kolejna układowa choroba tkanki łącznej, w której zmęczenie jest jednym z częstych objawów, dotyczącym prawie 70% chorych, którzy opisują je jako najbardziej uciążliwą dolegliwość po suchości oczu i błon śluzowych [64]. Zmęczenie w zespole Sjögrena wydaje się być związane z aktywnością choroby i stanowi nawet jedno z kryteriów używanych w niektórych wskaźnikach oceny aktywności tej choroby: SSDAI (*Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) [65] oraz SCAI (*Sjögren's Syndrome Clinical Activity Index*) [66]. Obecność zmęczenia w zespole Sjögrena może być wczesnym objawem i prawdopodobnie zależy od procesów autoimmunologicznych. Opisywano u chorych związek nasilenia początkowych objawów suchości oczu i błon śluzowych z odczuwalnym zmęčeniami [67] oraz zmniejszenie zmęczenia w wyniku leczenia Rytuksymabem [68].

W wielu innych układowych chorobach tkanki łącznej, zmęczenie stanowi istotną składową obrazu klinicznego. W twardzinie układowej (łac. *scleroderma*), charakteryzującej się zaburzeniami mikrokrążenia i nasilonym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, zmęczenie obecne jest u ok. 90% chorych [70]. Prawdopodobnie najważniejszymi czynnikami wpływającymi na poziom zmęczenia u chorych na twardzinę są niska pojemność życiowa płuc, zajęcie stawów przez proces zapalny lub zmiany skórne okołostawowe oraz wynikające z tego upośledzenie funkcji stawów [71]. Zmęczenie często występuje również w przebiegu autoimmunologicznych zapaleń naczyń i może stanowić dla chorych wskaźnik samoceny aktywności stanu zapalnego [72]. W jednym z badań nasilenie zapalenia naczyń oraz długość okresów remisji była dla chorych ściśle związana z poziomem zmęczenia, co jednak nie odpowiadało ocenie aktywności choroby dokonanej przez lekarzy [73]. Taki wynik sugeruje, że chorzy uważają zmęczenie za

ważny, kliniczny objaw aktywności choroby. W innej pracy również opisano istotny związek poczucia choroby oraz zmęczenia w grupie chorych obejmującej 9 typów zapalenia naczyń. Nasilenie zmęczenia oraz poczucia choroby u chorych z różnymi postaciami zapaleń naczyń były podobne, poza chorobą Behçeta (choroba Adamantiadesa-Behçeta; łac. *morbis Behçeti*; ang. *Behçet's disease*), gdzie poczucie choroby było zdecydowanie wyższe [74]. Odczuwalne zmęczenie towarzyszące chorobie Behçeta, może być nawet bardziej nasilone niż we wczesnym RZS [75].

Terapia zmęczenia w przebiegu chorób reumatycznych opiera się głównie na leczeniu choroby podstawowej oraz sposobach nefarmakologicznych. W leczeniu zmęczenia kluczowym zagadnieniem jest obniżenie aktywności choroby, jednak jak opisywano, nawet skuteczne leczenie chorób reumatycznych, jedynie redukuje lecz nie eliminuje zmęczenia [76]. Co więcej, zmęczenie może być związane z działaniami niepożądanymi tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby, takich jak Metotrexat i Leflunomid [77]. U chorych z nasilonym odczynem depresyjnym pomocne mogą okazać się leki antydepresyjne [78]. Uzupełniającym postępowaniem terapeutycznym są metody nefarmakologiczne, polegające na podnoszeniu motywacji chorych do zwiększenia codziennej aktywności fizycznej i wykonywania regularnych ćwiczeń, przy zachowaniu równowagi między odpoczynkiem i wysiłkiem fizycznym, edukacji skierowanej na radzenie sobie ze stresem oraz higienie snu.

## Podsumowanie

Tradycyjne podejście do leczenia chorób reumatycznych, często opiera się na ograniczaniu procesu zapalnego, zwalczaniu bólu oraz leczeniu uszkodzeń narządowych, a stosunkowo mało uwagi poświęca się obecności i nasileniu zmęczenia. Takie podejście wynika z niedoceniań zmęczenia, jako istotnego problemu medycznego. Tymczasem, jak wskazują badania, zmęczenie jest dolegliwością tak powszechną w chorobach reumatycznych, że stanowi wręcz część obrazu klinicznego. Zmęczenie, jako wyraz osłabienia i braku motywacji, prowadzić może do pogłębienia niepełnosprawności, dodatkowo przyczyniając się do utraty zatrudnienia, izolacji społecznej i obniżenia jakości życia. Przewlekły stan zapalny i związana z nim nadprodukcja prozapalnych cytokin, może wpływać na obecność zmęczenia. Za nasilenie uczucia zmęczenia odpowiada dodatkowo wiele czynników będących objawami chorób reumatycznych, takich jak m.in. przewlekły ból, obniżenie nastroju, zaburzenia snu. Nadal jednak mechanizmy, od których zależy obecność zmęczenia w chorobach reumatycznych, nie zostały dobrze poznane i wymagają dalszych wielokierunkowych badań. Przewlekłe zmęczenie jest subiektywnym, trudnym do obiektywnego oszacowania objawem doświadczanym przez chorego. W celu oceny zmęczenia w przebiegu różnych chorób opracowano liczne metody oparte o wizualną skalę analogową lub szczegółowe kwestionariusze, a wiele z tych metod znalazło zastosowanie również w chorobach reumatycznych, częściej jednak w badaniach naukowych niż codziennej praktyce klinicznej.

## Piśmiennictwo / References

1. Stebbings S, Treharne GJ. Fatigue in rheumatic disease: an overview. *Int J Clin Rheumatol* 2010, 5(4): 487-502.
2. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev* 2008, 59(1): 125-139.
3. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013, 65(7): 1128-1146.
4. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(6): 1009-1018.
5. Poulson MJ. Not just tired. *J Clin Oncol* 2001, 19(21): 4180-4181.
6. Husted JA, Tom BD, Schentag CT, et al. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(10): 1553-1558.
7. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002, 25(3): 154-159.
8. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007, 21(6): 727-735.
9. Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, et al. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatr* 2000, 5(6): 604-615.
10. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002, 3(2): 175-187.
11. Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 2011, 70(2): 175-182.
12. O'Connor JC, Andre C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to *Bacillus Calmette-Guerin*. *J Neurosci* 2009, 29(13): 4200-4209.
13. Morón JA, Zakharova I, Ferrer JV, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci* 2003, 23(24): 8480-8488.
14. Malynn S, Campos-Torres A, Moynagh P, Haase J. The pro-inflammatory cytokine TNF-alpha regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochem Res* 2013, 38(4): 694-704.
15. Norden DM, Bicer S, Clark Y, et al. Tumor growth increases neuroinflammation, fatigue and depressive-like behavior prior to alterations in muscle function. *Brain Behav Immun* 2014, 43: 76-85.

16. Bluthé RM, Beaudu C, Kelley KW, Dantzer R. Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. *Brain Res* 1995, 677(1): 171-176.
17. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005, 104(4): 788-793.
18. Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, et al. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2013, 46(2): 161-172.
19. Irwin MR. Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 2013, 34(3): 605-620.
20. Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun* 2007, 21(7): 863-871.
21. Neu D, Mairesse O, Montana X, et al. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol* 2014, 114(9): 1841-1851.
22. Heinzelmann M, Lee H, Rak H, et al. Sleep restoration is associated with reduced plasma C-reactive protein and depression symptoms in military personnel with sleep disturbance after deployment. *Sleep Med* 2014, 15(12): 1565-1570.
23. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51(1): 60-68.
24. Capuron L, Castanon N. Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains: evidence and mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci* 2017, 31: 31-44.
25. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine* 2011, 78(2): 131-137.
26. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332(20): 1351-1362.
27. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum* 2007, 57(3): 429-439.
28. Khanna D, Pope JE, Khanna PP, et al. The minimally important difference for the fatigue visual analog scale in patients with rheumatoid arthritis followed in an academic clinical practice. *J Rheumatol* 2008, 35(12): 2339-2343.
29. Ware Jr JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston 1993.
30. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, et al. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993, 42(2): 93-99.
31. Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32(5): 811-819.
32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994, 21(12): 2286-2291.
33. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007, 57(8): 1348-1357.
34. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, et al. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007, 16(11C): 377-383.
35. Hewlett S, Chalder T, Choy E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(6): 1004-1006.
36. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2012, 14(6): 539-548.
37. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, van Hoogmoed D, et al. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014, 66(6): 852-860.
38. Strand V, Scott DL, Emery P, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32(4): 590-601.
39. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 6: CD008334.
40. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a Phase 3 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015, 67(4): 475-483.
41. Strand V, Kosinski M, Gnanasakthy A, et al. Secukinumab treatment in rheumatoid arthritis is associated with incremental benefit in the clinical outcomes and HRQoL improvements that exceed minimally important thresholds. *Health Qual Life Outcomes* 2014, 12: 31.
42. Wells G, Li T, Maxwell L, et al. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(2): 260-265.
43. Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(12): 1533-1536.
44. van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, et al. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002, 47(1): 8-16.
45. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported out-come measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014, 73: 1012-1019.
46. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42(12): 1523-1528.
47. López-Medina C, Schiottis RE, Font-Ugalde P. Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity. *J Rheumatol* 2016, 43(4): 751-757.
48. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Gladman DD. Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010, 37(9): 1878-1884.
49. Gudu T, Etcheto A, de Wit M, et al. Fatigue in psoriatic arthritis – a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries. *Joint Bone Spine* 2016, 83(4): 439-443.

50. Chauffier K, Paternotte S, Burki V, et al. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31(6): 864-870.
51. Stebbings SM, Treharne GJ, Jenks K, Highton J. Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clin Rheumatol* 2014, 33(10): 1467-1474.
52. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008, 35(7): 1346-1353.
53. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates. *Pain* 2015, 156(2): 297-304.
54. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009, 29(6): 673-677.
55. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013, 27(3): 363-375.
56. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005, 32(9): 1699-1705.
57. Burgos PI, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum* 2009, 61(9): 1179-1186.
58. Balsamo S, da Mota LM, de Carvalho JF, et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013, 14: 263.
59. Fonseca R, Bernardes M, Terroso G, et al. Silent Burdens in Disease: Fatigue and Depression in SLE. *Autoimmune Dis* 2014, 2014: ID790724.
60. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62(8): 1160-1165.
61. Stockton KA, Kandiah DA, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus* 2012, 21(3): 271-278.
62. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000, 9(2): 101-109.
63. Mozaffarian N, Lobosco S, Lu P, et al. Satisfaction with control of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: physician and patient perspectives. *Patient Prefer Adherence* 2016, 10: 2051-2061.
64. Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2008, 59(12): 1780-1787.
65. Vitali C, Palombi G, Baldini C, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and Disease Activity Index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007, 56(7): 2223-2231.
66. Bowman SJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, et al. Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI): a systemic disease activity measure for use in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46(12): 1845-1851.
67. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad AI, et al. A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011, 13(5): R167.
68. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010, 62(4): 960-968.
69. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, et al. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: Results from a Canadian national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(4): 762-767.
70. Ibn Yacoub Y, Amine B, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of fatigue and its relationships with disease-related parameters in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012, 31(4): 655-660.
71. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, et al. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62(11): 1639-1645.
72. Hajj-Ali R, Wilke WS, Calabrese LH, et al. Pilot study to assess the frequency of fibromyalgia, depression, and sleep disorders in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63(6): 827-833.
73. Grayson PC, Amudala NA, McAlear CA, et al. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013, 65(11): 1835-1843.
74. Moses Alder N, Fisher M, Yazici Y. Behçet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26(4 suppl 50): S110-S113.
75. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care* 2007, 13(suppl 9): S237-S251.
76. Singh H, Arya S, Talapatra P, et al. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol* 2014, 20(2): 87-90.
77. Vincent A, Benzo RP, Whipple MQ, et al. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther* 2013, 15(6): 221.
78. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Rheumatologists' knowledge, attitude and current management of fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Rheumatol* 2008, 27(12): 1549-1555.