

Michał Skalski

Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Warszawie

Zaburzenia snu w chorobach nowotworowych

Sleep disorders in cancer patients

Adres do korespondencji:

dr med. Michał Skalski
Katedra i Klinika Psychiatrii
Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa
tel.: (022) 825 13 35
faks: (022) 825 13 15

STRESZCZENIE

Zaburzenia snu u pacjentów z chorobą nowotworową, zwłaszcza bezsenność, są jednym z ważniejszych czynników, które podobnie jak ból czy osłabienie wpływają negatywnie na jakość życia chorego. Właściwe rozpoznanie i leczenie może być pomocne dla onkologa-klinicysty w jego codziennej pracy z chorymi. Rola choroby nowotworowej w powstawaniu zaburzeń snu jest bardzo złożona. Sama choroba może być czynnikiem predysponującym do powstawania bezsenności — sen pacjentów staje się bardziej wrażliwy, różne dolegliwości i dysfunkcje narządów związane z chorobą są czynnikiem wyzwalającym bezsenność — zakłócającym sen, a wynikające z choroby zmiana stylu życia, niewłaściwa higiena snu czy wycofanie się z ról społecznych mogą być także czynnikami, które utrwalają bezsenność. Na podstawie dostępnej literatury przedstawiono występowanie zaburzeń snu w różnych rodzajach chorób nowotworowych. W części dotyczącej leczenia bezsenności na szczególną uwagę zasługują metody nefarmakologiczne, ponieważ według najnowszych doświadczeń najlepsze efekty terapeutyczne w leczeniu bezsenności u pacjentów z nowotworami uzyskuje się dzięki stosowaniu technik poznawczo-behawioralnych, opisanych w prezentowanym artykule.

Słowa kluczowe: nowotwór, bezsenność, farmakologia bezsenności, techniki poznawczo-behawioralne

ABSTRACT

Sleep disorders in cancer patients, especially insomnia, are the one of the most important factors influencing unfavourably, similarly to pain and weakness, the patients' quality of life. Proper diagnosis and treatment can help oncologists in their everyday practice. The role of cancer disease in sleep disorders occurrence is complex. The neoplastic disease itself can be the predisposing factor of insomnia — the patients sleep become sensitive, many troubles and organs' dysfunctions caused by the disease lead to sleeplessness as well as sleep disorders. The changes in life style, inadequate sleeping hours scheme or withdrawal from social life can be the perpetuating factors of insomnia. The reports on sleep disorders in different neoplastic diseases are presented here. In the part concerning treatment of insomnia the nonpharmacological methods are of particular notice because according to recent experience the best results in treatment of insomnia in cancer patients can be achieved using the cognitive-behavioral therapy described in the article.

Key words: cancer, insomnia, pharmacology of insomnia, cognitive-behavioral therapy

Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny. Paradoksalnie postęp w leczeniu nowotworów spowodował pojawienie się nowych problemów, mających wpływ na jakość życia chorych. Spośród różnych objawów towarzyszących tej grupie chorób do najbardziej dokuczliwych i najczęstszych należą zmęczenie i osłabienie, a także kłopoty ze snem. Nie ma do tej pory zbyt wielu doniesień na ten temat i nie wiadomo, na ile osłabienie może być konsekwencją bezsenności [1].

Ancoli-Israel pokazała w swojej pracy, że na powstanie uczucia osłabienia u pacjentów z nowotworami zaburzenia snu mają równie duży wpływ jak anemia czy zaburzenia metaboliczne [2]. Davidson z zespołem stwierdzili, że pacjenci, którzy skarżyli się na bezsenność, mieli więcej problemów somatycznych i emocjonalnych, a także większe kłopoty z koncentracją i gorzej radzili sobie ze stresem [3]. Szersze poznanie tego zagadnienia może być pomocne dla onkologa-klinicysty w jego codziennej pracy z chorymi.

Etiologia zaburzeń snu u pacjentów z chorobą nowotworową

Współczesne poglądy na etiologię i patogenезę bezsenności wskazują na wzajemną zależność różnych czynników biologicznych, medycznych i środowiskowych w powstawaniu i utrwalaniu bezsenności. Można je podzielić na trzy grupy:

- czynniki predysponujące (indywidualna podatność na bezsenność, wrażliwy sen) — mają głównie podłoże biologiczne — cechy osobowości, rytm okołodobowy, wiek, płeć żeńska, obciążenie rodzinne, występowanie chorób psychicznych lub somatycznych;
- czynniki wyzwalające — bezpośrednio zakłócające sen — środowiskowe, adaptacyjne, medyczne, psychiatryczne czy polekowe;
- czynniki utrwalające, pogłębiające i podtrzymujące bezsenność — nadużywanie leków, niewłaściwa higiena snu, stresy psychiczne i społeczne, lęk przed bezsennością — stanowią rodzaj błędnego koła napędzającego bezsenność [4, 5].

U pacjentów z chorobą nowotworową występują wszystkie wymienione czynniki. Już od momentu rozpoznania choroby nowotworowej pojawia się lęk związany z samym rozpoznaniem, co może predysponować pacjenta do powstania zaburzeń snu.

Następnie dołączają się dodatkowe czynniki, które mogą wyzwalać bezsenność — dolegliwości fizyczne związane z samą chorobą lub objawami ubocznymi terapii (ból, nudności, wymioty, biegunki czy częste oddawanie mo-

czu), zwykle także radykalnie zmienia się tryb życia pacjenta. Na różnych etapach choroby mogą również pojawić się różne dodatkowe choroby, które mogą wpływać na przebieg snu, na przykład zaburzenia oddychania we śnie czy zespół niespokojnych nóg.

Do czynników utrwalających (podtrzymujących) bezsenność należą: niewłaściwa higiena snu i stylu życia, na przykład nieprawidłowe odżywianie się, palenie tytoniu, brak umiaru w spożywaniu alkoholu i kofeiny, mało aktywny, „leżący” tryb życia. Zmiana tych zachowań podczas leczenia choroby nowotworowej jest dość trudna, ale pacjent wymaga edukacji w zakresie radzenia sobie ze stresem i poprawy zasad właściwego stylu życia i higieny snu.

Rozpowszechnienie bezsenności u pacjentów z chorobą nowotworową

Trudno dokładnie określić, jak częste są problemy ze snem wśród pacjentów z chorobą nowotworową, ponieważ brakuje dokładnych badań. Epidemiolodzy zwykle pytają pacjentów o bezsenność, ale bez dokładnego precyzowania, czy chodzi o kłopoty z zasypianiem, utrzymaniem ciągłości snu, zbyt wczesnym przebudzeniem czy nadmierną sennością w ciągu dnia. Nieliczne badania kliniczne obejmują pacjentów na różnych etapach choroby nowotworowej, poddawanych różnym sposobom leczenia, z różnorodnymi objawami ubocznymi terapii.

W badaniach niemieckich obejmujących 1635 pacjentów z chorobą nowotworową skierowanych do poradni przeciwbólowej, bezsenność była najczęściej wymienianym objawem występującym u 59% badanych [6].

Seavard i wsp. z Kanady, zastosowali własny kwestionariusz do oceny częstości bezsenności w grupie 300 pacjentek z rakiem piersi [7]. Większość pacjentek (55%) była w I stadium choroby, w wieku 28–90 lat, a czas od rozpoznania wynosił od 2 miesięcy do 30 lat. Prawie połowa pacjentek (48%) w momencie badania skarżyła się na bezsenność, a 28% stosowało aktualnie leki nasenne. Nie stwierdzono zależności między nasileniem bezsenności a czasem trwania choroby. Tylko 19% pacjentek miało problemy ze snem przed zachorowaniem na raka, natomiast po wykryciu choroby ich sen uległ pogorszeniu. U 33% kobiet bezsenność pojawiła się po rozpoznaniu nowotworu, z czego połowa pacjentek wskazała, że wystąpienie bezsenności było bezpośrednio wywołane rozpoznaniem raka. Badacze stwierdzili, że ryzyko wystąpienia bezsenności po rozpoznaniu raka piersi było czterokrotnie większe u kobiet z wyższym wykształceniem, które żyły samotnie.

Jedno z największych badań przeprowadzili, także w Kanadzie, Davidson wraz z zespołem na większej

i bardziej zróżnicowanej grupie obejmującej 982 pacjentów z sześcioma różnymi nowotworami [3]. Średni czas od rozpoznania wynosił 34 miesiące, z czego u 41% pacjentów nowotwór rozpoznano w ciągu ostatnich 2 lat, a u 32% ponad 5 lat wcześniej. W przebadanej grupie pacjentów stosowano różne metody leczenia — postępowanie chirurgiczne, chemioterapię, radioterapię i leczenie hormonalne. Pacjenci z łagodnymi nowotworami skóry stanowili grupę kontrolną dla pacjentów z nowotworami innych narządów — piersi, płuc, przewodu pokarmowego, dróg moczowych i narządów rodnych. Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu postawionym w ciągu ostatnich 6 miesięcy niezależnie od rodzaju nowotworu częściej skarżyli się na nadmierną senność w ciągu dnia niż pacjenci, którzy nie byli ostatnio leczeni (odpowiednio: 41% i 27%). U pacjentów z rakiem płuc najwcześniej stawiano rozpoznanie, ale też najczęściej stosowali oni leki nasenne (40%) i odczuwali objawy zespołu niespokojnych nóg (47%) w porównaniu z pacjentami z innymi nowotworami. Kobiety z rakiem piersi częściej zgłaszały bezsenność (38%), natomiast mężczyźni z rakiem prostaty najrzadziej skarżyli się na bezsenność (18%). Niezależnie od rodzaju nowotworu bezsenność występowała u 45% pacjentów po zabiegach chirurgicznych, u 35% pacjentów poddawanych chemioterapii i 39% pacjentów po radioterapii. Wśród 300 pacjentów z bezsennością 44% miało problem z zaśnięciem, a 76% problemy z utrzymaniem ciągłości snu z licznymi przebudzeniami w nocy, ale większość pacjentów (59%) miało więcej niż jeden rodzaj bezsenności. Jako przyczyny bezsenności najczęściej wymieniano: ból i poczucie dyskomfortu, obawy o rodzinę i sytuację materialną. Jeszcze jedną interesującą rzecz zauważyli kanadyjscy badacze — mimo że w badanej grupie nie było pacjentów z guzami głowy i szyi, ale ci chorzy, którzy z różnych innych powodów przechodzili naświetlania głowy, częściej zgłaszali senność w ciągu dnia i dłuższy sen niż pozostali pacjenci leczeni inaczej.

Zaburzenia snu w poszczególnych rodzajach nowotworów

Rak piersi

Knopf, jako jeden z pierwszych badaczy, u 28 kobiet z rakiem piersi opisał częstsze wybudzenie się w nocy, które miało wpływ na uczucie zmęczenia i większą senność w ciągu dnia [8].

Omne-Ponten i wsp., porównując różne metody leczenia raka piersi, stwierdzili częstsze występowanie zaburzeń snu u kobiet pracujących i samotnych (47%) [8]. Stwierdzono także częstsze występowanie bezsenności u kobiet z rakiem piersi poddanych terapii kombinowa-

nej (operacja i radioterapia) w porównaniu z samą radioterapią [9, 10].

Berger i Farr badali 72 kobiety po operacji raka piersi, stosując aktografy pozwalające na obiektywną ocenę aktywności w ciągu doby. U badanych pacjentek stwierdzili większą liczbę wybudzeń w nocy, mniejszą aktywność w ciągu dnia i dłuższe drzemki po trzecim cyklu chemioterapii [11].

Andrykowski, stosując pittsburską skalę jakości snu (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*), stwierdził gorszą jakość snu u 88 pacjentek z rakiem piersi (7,1 pkt) niż w porównywalnej grupie pacjentek z łagodnym guzkiem piersi (6,1 pkt) [12]. Przy czym na gorszą jakość snu większy wpływ miały trudności z zaśnięciem niż przebudzenia.

Podobny wynik w skali PSQI (6,8 pkt) uzyskali Fortner i jego zespół w grupie 72 ambulatoryjnych pacjentek z rakiem piersi [13]. Interesujące, że podobny wynik (6,7 pkt) uzyskano także w porównywalnej grupie pacjentek z oddziału wewnętrznego. Jedyna różnica między tymi dwoma grupami pacjentek dotyczyła częstszego stosowania leków przez pacjentki z rakiem piersi, z których 42% zażywało leki nasenne w ciągu ostatniego miesiąca, a 21% stosowało je częściej niż 2 razy w tygodniu. Dwadzieścia dziewięć kobiet, które były w trakcie leczenia raka piersi, częściej skarżyło się na trudności z zaśnięciem i kłopoty ze snem w porównaniu z kobietami przed rozpoczęciem leczenia (n = 19) i po zakończeniu leczenia (n = 23), ale różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej, być może ze względu na małe liczebności grup.

W kilku przeprowadzonych badaniach próbowano wyjaśnić przyczynę zaburzeń snu u pacjentek z rakiem piersi. We wspomnianej wcześniej pracy Fortner [13] stwierdził, że u 50% pacjentek kłopoty ze snem były spowodowane koniecznością wypróżnień, u 22% bólem, u 10% kaszlem i chrapaniem, a pojedyncze osoby informowały o trudnościach w oddychaniu (4%) i koszmarach sennych (3%). Tylko u 4% kobiet zaburzenia snu były wywołane uczuciem zimna, a 17% chorych zgłaszało, że w ciągu ostatnich 3 miesięcy przynajmniej przez 3 noce w tygodniu było im zbyt gorąco. Bower stwierdził, że kobiety, które po leczeniu raka piersi skarżyły się na uczucie zmęczenia, także częściej odczuwały dokuczliwe uderzenia gorąca (60%) i poty w nocy (52%) niż kobiety z grupy kontrolnej (odpowiednio: 55% i 40%) [14]. W pracy Carpentera i Andrykowskiego (telefoniczne badanie ankietowe) stwierdzono, że 68% pacjentek miało problemy ze snem wywołane objawami menopauzy, takimi jak uderzenia gorąca i nocne poty [12, 15]. Połowa z tych pacjentek przyjmowała terapię hormonalną. Blisko 18% kobiet odczuwało także uczucie „pełzania robaków pod skórą” — objaw typowy dla zespołu niespokojnych nóg.

Terapię hormonalną takimi preparatami, jak na przykład tamoksyfen często dołącza się do radioterapii i chemioterapii w leczeniu nowotworów piersi wrażliwych na estrogeny. Ale niedobór estrogenów będący wynikiem tej terapii może jednocześnie być czynnikiem wyzwalającym bezsenność [16]. Stein przebadał 70 kobiet w wieku pomenopauzalnym w okresie 4–6 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii lub radioterapii [17]. Wśród pacjentek poddanych chemioterapii żadna nie przyjmowała leków hormonalnych, natomiast 6 pacjentek poddanych radioterapii przyjmowało równocześnie tamoksyfen. Obydwie grupy nie różniły się częstością występowania uderzeń gorąca. Pacjentki, które miały uderzenia gorąca, były młodsze i występowała u nich gorsza jakość snu.

Berger i Higgenbotham za pomocą aktografów przebadali 14 kobiet między 32 a 69 rokiem życia w czasie 4 cykli chemioterapii [18]. Dziesięć kobiet, które przyjmowały tamoksyfen, miało dłuższe okresy wybudzeń w nocy podczas wszystkich 4 cykli leczenia, ale najwyraźniejsze w środku i pod koniec trzeciego cyklu. Badanie to, mimo że przeprowadzono na małej grupie pacjentek, zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ zastosowano w nim bardziej obiektywny pomiar snu — aktografy (urządzenia wielkości zegarka, pozwalające w dowolnie długim czasie mierzyć z dużą czułością aktywność człowieka i dość dokładnie oceniać i odróżniać okresy snu i czuwania). Badanie pozwoliło więc zaobserwować zmiany snu, które wcześniej były niezauważalne w ocenie opartej na mniej lub bardziej złożonych kwestionariuszach oceniających jakość snu, przeprowadzanych na grupach starszych kobiet przyjmujących tamoksyfen [19].

W podobnym badaniu z użyciem aktografów przeprowadzonym przez zespół Ancoli-Israel na 85 pacjentkach, potwierdzono dużą przydatność tego typu badań w obiektywnej ocenie jakości snu oraz funkcjonowania w ciągu dnia [20]. Pacjentki spały około 6 godzin w nocy i około 1 godziny w ciągu dnia. W badaniu tym stwierdzono zależność pomiędzy opóźnioną porą snu a gorszym funkcjonowaniem w ciągu dnia.

Nowotwory ginekologiczne

Dotychczas opublikowano niewiele prac dotyczących zaburzeń snu u kobiet z nowotworem szyjki lub trzonu macicy czy jajników. W badaniu 31 kobiet z rakiem szyjki macicy i 18 z rakiem trzonu macicy poddanych radioterapii Christman i wsp. uzyskali wyniki podobne jak we wcześniejszej, pilotowej pracy [21, 22]. Około 30% pacjentek miało kłopoty ze snem (trudności z zaśnięciem i sen przerywany) na początku terapii. Odsetek pacjentek z bezsennością zwiększał się podczas leczenia, osiągając 60% w 4. i 5. tygodniu naświetlania. Po zakończeniu leczenia problemy ze snem nadal się utrzymywały, stanowiąc, po uczuciu zmęczenia, drugi najbardziej uciążliwy objaw.

Rak prostaty

Dotychczas przeprowadzono bardzo mało badań dotyczących jakości snu u mężczyzn z rakiem prostaty. W cytowanej wcześniej pracy epidemiologicznej Davidsona znajdowało się 155 pacjentów z oddziału urologicznego, z których większość chorowała na raka prostaty, a tylko 14 pacjentów miało nowotwory jąder, nerek lub pęcherza [3]. Najczęściej zgłaszanym problemem w tej grupie pacjentów było uczucie nadmiernej zmęczenia (40%), uczucie nadmiernej senności (30%) i objawy zespołu niespokojnych nóg (37%). Rzadziej pacjenci skarżyli się na bezsenność (18%) i tylko 15% pacjentów stosowało leki nasenne. Zaburzenia oddychania podczas snu zgłaszało 11% badanych pacjentów.

Lee badał sen u 50 chorych na raka prostaty w trakcie radioterapii, stosując zarówno aktografy, jak i ogólną skalę oceny zaburzeń snu (*General Sleep Disturbances Scale*) [23]. Stwierdził, że czas spędzany w łóżku wydłużał się stopniowo od 1. do 9. tygodnia leczenia, osiągając największą wartość w 4. tygodniu radioterapii. Całkowity czas snu także był najdłuższy w 4. tygodniu kuracji. Czas tak zwanego czuwania wtrąconego (w okresie snu) stopniowo zwiększał się od początku leczenia do 6. tygodnia i pozostał na tym poziomie do końca leczenia. W subiektywnej ocenie za pomocą skali zaburzeń snu wyniki pogorszyły się istotnie między pierwszym a ostatnim tygodniem kuracji. Uczucie parcia na mocz, potrzeba częstych wypróżnień i uczucie gorąca były najczęściej wskazywane jako przyczyny kłopotów ze snem i budzeniem się w nocy. Zaburzenia snu osiągnęły największe nasilenie w 4. tygodniu kuracji, a uczucie zmęczenia w 5. tygodniu radioterapii i nie zmniejszyły się do końca leczenia.

Rak płuc

W kanadyjskich badaniach u pacjentów z rakiem płuc najczęściej występowała bezsenność — u 67% spośród 114 przebadanych [3]. Pacjenci z rakiem płuc również najczęściej skarżyli się na objawy zespołu niespokojnych nóg (47%) i najczęściej stosowali leki nasenne (40%). Zaburzenia oddychania we śnie zgłaszało tylko 15% pacjentów, a 34% opisywało zwiększoną senność.

Ginsburg wraz z zespołem badali 52 pacjentów z wczesnym rozpoznaniem raka płuc, u których stosowano radioterapię lub chemioterapię. Ponad połowa z nich (52%) skarżyła się na bezsenność [24]. Dwie osoby skarżyły się na przedwczesne wybudzanie, a 6 osób odczuwało nadmierną senność w ciągu dnia. Siedem osób opisywało wydłużone okresy czuwania podczas nocy, które wiązały z lękiem, depresją, stosowaną radioterapią lub lekami.

Sarna przebadał 69 kobiet z rozpoznaniem raka płuc, mierząc za pomocą odpowiednich skal poczucie dyskomfortu [25]. Najczęściej zgłaszanymi powodami dyskomfortu były zmęczenie i ból, ale 31% kobiet zgłaszało także bezsenność.

Silberfarb przeprowadził badania polisomnograficzne u pacjentów z rakiem płuc i piersi, porównując uzyskane wyniki z wynikami pacjentów cierpiących na bezsenność i osób zdrowych [26]. Badania prowadzono przez 3 kolejne noce. Pacjenci z rakiem płuc więcej czasu spędzali w łóżku i mieli gorszą jakość snu niż pacjenci z rakiem piersi. Mimo że pacjenci z rakiem płuc zgłaszali mniej skarg na problemy ze snem, to obiektywne wyniki badań polisomnograficznych wykazały, że ich sen był bardziej pofragmentowany niż w innych grupach pacjentów. Pacjenci z rakiem płuc mieli 2 razy dłuższą latencję snu — 63 minuty w porównaniu z osobami z rakiem piersi — 37 minut i osobami zdrowymi — 26 minut. Wskaźnik snu (czas efektywnie przespany w okresie leżenia w łóżku) był także najgorszy wśród pacjentów z nowotworem płuc — 80%, a dla porównania u pacjentek z rakiem piersi wynosił 85%, a u osób zdrowych — 90%. Obie grupy pacjentów z nowotworami płuc i piersi miały wyraźnie sploty snu, tylko około 2–4% ich snu stanowił sen głęboki (tzw. wolnofalowy), który odpowiada za regenerację i wypoczynek, podczas gdy u osób zdrowych sen głęboki stanowi 15–20% całego snu. W obu grupach pacjentów częściej występowały objawy zespołu niespokojnych nóg — u 47% pacjentów z rakiem płuc, u 60% pacjentów z rakiem piersi i u 25% osób zdrowych. W badanej polisomnograficznie grupie pacjentów nie stwierdzono objawów zaburzeń oddychania we śnie (tzw. obturacyjny bezdech podczas snu).

Rak jelita i inne nowotwory przewodu pokarmowego

Davidson i wsp. w swojej ponad 900-osobowej badanej grupie mieli także 108 pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. Większość stanowili pacjenci z nowotworami jelita grubego i odbytu, ale też znalazło się tam 10 pacjentów z innymi nowotworami — przełyku, trzustki i żołądka [3]. W porównaniu z innymi pacjentami leczonymi z powodu innych nowotworów, u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego występował najniższy odsetek zaburzeń oddychania podczas snu (7,4%), uczucia zmęczenia (40%) i objawów zespołu niespokojnych nóg (37%). Pacjenci ci także najrzadziej stosowali leki nasenne — 20% całej grupy. Portenoy, badając współwystępowanie różnych objawów towarzyszących chorobom nowotworowym, stwierdził, że pacjenci z rakiem jelita grubego rzadziej skarżyli się na bóle niż inni pacjenci [27]. Jednak niezależnie od rodzaju i lokalizacji bólu 55–75% wszystkich pacjentów oceniało, że ból powoduje u nich zaburzenia snu.

Nowotwory przewodu pokarmowego zwykle rozpoznaje się w późniejszych stadiach choroby niż nowotwory prostaty czy piersi, co znacznie pogarsza rokowanie w tych przypadkach. Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń lękowych i depresyjnych w ciągu kilku miesięcy od rozpoznania choroby nowotworowej [28]. Ponieważ lęk i depresja stanowią jedne z głównych czynników wyzwalających i utrwalających bezsenność, dlatego do leczenia pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, obok leków przeciwbólowych, należy włączyć także leki nasenne i przeciwdepresyjne.

Nowotwory głowy i szyi

Niewiele jest prac poświęconych ocenie zaburzeń snu u pacjentów z guzami mózgu czy nowotworami w obrębie szyi i jamy ustnej. W tych chorobach najczęściej uwagi zwraca się na wpływ, jaki ma radioterapia na stan pacjenta. Naświetlanie głowy i szyi zaburza funkcje wydzielnicze podwzgórza i szyszynki, co prowadzi z kolei do zaburzeń okołodobowego rytmu snu i czuwania. Do 3 miesięcy po naświetlaniu głowy często u tych pacjentów utrzymuje się nadmierna senność [29]. Davidson [3] w swojej dużej pracy nie analizował odrębnej grupy pacjentów z nowotworami głowy i szyi, ale wśród przebadanych przez niego pacjentów 30 osób było po naświetlaniu głowy. Osoby te charakteryzowały się wzmoczoną sennością i dłuższym snem niż osoby niepoddawane naświetlaniom głowy [3]. W pracach Harrisona oraz Munro i Pottera pacjenci po naświetlaniu głowy i szyi jako najczęstsze skargi zgłaszali brak energii, zmęczenie i bezsenność [30, 31].

Czerniak

Brandberg i wsp. oceniali występowanie objawów reakcji psychologicznej i psychosomatycznej, między innymi bezsenności, lęku, depresji, u 144 pacjentów po operacji czerniaka [32]. Badania przeprowadzono kilkakrotnie, po 3, 7 i 13 miesiącach po zabiegu operacyjnym. W grupie tej oceniano rokowanie choroby. Okazało się, że kobiety, mimo że miały lepsze rokowanie, częściej skarżyły się na bezsenność.

Białaczki

Wśród pacjentów z nowotworami hematologicznymi (białaczką czy chłoniakiem) często występuje uczucie zmęczenia, które może być związane z zaburzeniami snu. W badaniu Molassiotisa, które objęło 91 pacjentów po przeszczepie szpiku i 73 pacjentów po konwencjonalnej chemioterapii, stwierdzono, że zaburzenia snu i zmęczenie istotnie częściej występowały po chemioterapii niż po samej procedurze przeszczepienia szpiku [33].

Badania Wanga przeprowadzone u 228 pacjentów z białaczką lub chłoniakiem także skupiały się bardziej na badaniu uczucia zmęczenia niż bezsenności [34]. Na podstawie wypełnianych ankiet stwierdzono również częste występowanie zaburzeń snu — 77% badanych skarżyło się na wybudzenia w nocy, 80% na brak wypoczynku po śnie i 59% na zbyt wczesne przebudzenie. Według pacjentów uczucie zmęczenia było wywołane zaburzeniami snu, bólem, lekami opioidowymi i dolegliwościami z przewodu pokarmowego. Badacze zwrócili uwagę, że w przypadku białaczek oraz innych nowotworów uczucie zmęczenia wiązało się raczej ze zmianami wzorca snu niż z samą długością snu [35].

Interesujące wyniki przedstawił Andrykowski, zbierając informacje dotyczące jakości snu od 137 pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego [36]. Wykazał, że ponad połowa badanych osób skarżyła się na problemy ze snem, które utrzymywały się nawet 18 miesięcy po zabiegu. Kłopoty ze snem występowały częściej u kobiet i pacjentów po 40 roku życia.

Zaburzenia rytmu okołodobowego u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Zaburzenia te są czynnikiem najmniej poznanym, choć wydaje się, że odgrywającym kluczową rolę w powstawaniu zaburzeń snu. Osoby z rozpoznaniem choroby nowotworowej zwykle radykalnie zmieniają swój styl życia zawodowego i społecznego, zmniejsza się ich aktywność w ciągu dnia, a konsekwencją tych zmian jest pogarszanie się snu nocnego. Dalszy rozwój choroby nowotworowej coraz bardziej utrwala te niekorzystne zmiany rytmu okołodobowego. W nielicznych pracach analizujących rytm okołodobowy pacjentów z chorobą nowotworową wykazano, że zmniejszenie aktywności w ciągu dnia i zwiększenie niepokoju w nocy wiązało się z silniejszym uczuciem zmęczenia [37].

Leczenie bezsenności u pacjentów z chorobą nowotworową

Leczenie farmakologiczne

Najpowszechniej rozumiane leczenie farmakologiczne bezsenności polega przede wszystkim na podawaniu agonistów receptora benzodwiazepinowego. Do tej grupy należą wszystkie tradycyjne benzodwiazepiny oraz leki nasenne niebenzodwiazepinowe nowej generacji — zolpidem, zopiklon i zaleplon.

Wyboru określonego preparatu benzodwiazepinowego dokonuje się zgodnie ze znajomością jego farma-

kokinetyki, na przykład oksazepam. Lek ten wchłania się powoli i powoli wnika do tkanki mózgowej, ma ograniczone zastosowanie jako środek nasenny. Powtarzanie dawek leku w odstępach czasu krótszych niż czterokrotna wartość jego okresu półtrwania prowadzi do kumulacji. Należy pamiętać o dawkach równoważnych, gdy na przykład aktywność 1 tabletki jednego preparatu jest równoważna 4 tabletkom innego. Obiektywne wyniki leczenia środkami nasennymi są skromne: latencja skraca się o 15 minut, a całkowity czas snu wydłuża się o około 30 minut. Pochodne benzodwiazepiny nie poprawiają jakości snu. Pochodne benzodwiazepiny szybko tracą swoje działanie nasenne, czasem już po kilku dniach. Uzależnienie rozwija się po regularnym przyjmowaniu przez kilka tygodni. Przeciwdziałanie tolerancji i uzależnieniu polega na podawaniu leków nasennych nie częściej niż 4 razy w tygodniu i w jak najmniejszej dawce. Długotrwałe przyjmowanie benzodwiazepin można tłumaczyć tym, że tolerancja na inne działania, na przykład anksjolityczne, nie rozwija się tak szybko.

Leki nowej generacji wydają się znaczącym krokiem do przodu w porównaniu z tradycyjnymi lekami benzodwiazepinowymi. Zolpidem i zaleplon są lekami działającymi selektywnie nasennie, to znaczy, działając wybiórczo na receptor omega-1, dają efekt nasenny bez efektów anksjolitycznych i miorelaksujących. Zolpidem, zopiklon i zaleplon szybko się wchłaniają i mają krótki okres biologicznego półtrwania. Ma to istotne znaczenie, ponieważ objawy rezydualne następnego dnia, to znaczy upośledzenie sprawności psychomotorycznej i pamięci, zależą od czasu biologicznego półtrwania. Uważa się, że nowe niebenzodiazepinowe leki nasenne wykazują mniejszą tolerancję. Opublikowane dane mówią o tym, że zopiklon w tej samej dawce jest skuteczny po 17 tygodniach, zolpidem — po pół roku, zaleplon — po roku. Uważa się również, że selektywni agoniści mają mniejszy potencjał uzależniający i że ma to związek z ich selektywnością. Są to jednak dane, które wymagają dalszych obserwacji klinicznych.

Warto w tym miejscu podkreślić, że w przypadku bezsenności należy mieć świadomość, że podanie środka o działaniu nasennym jest wyłącznie postępowaniem objawowym. Oczywiście działanie leków nasennych może być pomocne w ogólnej terapii (czy nawet psychoterapii) bezsenności przy ponownym „uczeniu” pacjenta spania, ale pozostawienie pacjenta bez kompleksowego wsparcia psychoterapeutycznego zmniejsza skuteczność leczenia i bardzo łatwo prowadzi do uzależnienia. W ostatnich latach coraz szerzej we wspomagającym leczeniu bezsenności proponuje się także stosowanie leków z innych grup, a na szczególną uwagę zasługują leki przeciwdepresyjne. W praktyce klinicznej w przypadku konieczności długotrwałego stosowania leku nasennego alternatywą jest coraz częściej podawanie le-

ków przeciwdepresyjnych (oprócz bezpośredniego działania nasennego zmniejszają one lęk przed bezsennością) [38, 39].

Leczenie farmakologiczne bezsenności u osób w podeszłym wieku i obciążonych somatycznie

Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na niepożądane działania środków nasennych. Metabolizm leków ulegających reakcjom utleniania, takich jak na przykład diazepam czy nitrazepam, jest zwolniony. Nie zmienia się on natomiast w przypadku leków sprzężanych z kwasem glukuronowym, takich jak oksazepam, lorazepam i temazepam. Wrażliwość ośrodkowego układu nerwowego u osób w podeszłym wieku jest zwiększona. Podawanie pochodnych benzodiazepiny, zwłaszcza o długim okresie półtrwania, u osób starszych zwiększa ryzyko zaburzeń świadomości, upadków i złamania szyjki kości udowej. W nocnym niepokoju w przebiegu zespołów otępiennych benzodiazepiny pogarszają przebieg choroby. W otępieniu alzheimerowskim i wielozawłowym lub mieszanym można podać neuroleptyki. Nie należy stosować żadnych leków psychotropowych. Pewną poprawę można uzyskać za pomocą nefarmakologicznych metod leczenia, takich jak higiena snu lub fototerapia. Hospitalizowanym pacjentom w podeszłym wieku należy umożliwić swobodne poruszanie się po oddziale w nocy, co zmniejszy ich niepokój. U osób w podeszłym wieku w leczeniu zaburzonego rytmu snu i czuwania skuteczna może być melatonina.

Metody nefarmakologiczne

Znane są liczne metody nefarmakologicznego leczenia bezsenności, zwłaszcza techniki behawioralne. Należą do nich: informacja o zasadach higieny snu, kontrola bodźców, ograniczenie snu, techniki relaksacyjne, sprzężenie zwrotne, terapia poznawcza, chronoterapia, fototerapia. Przestrzeganie higieny snu obejmuje powstrzymanie się od drzemek w ciągu dnia, udawanie się na spoczynek i wstawanie o stałej porze, abstynencję od kofeiny, alkoholu i nikotyny, unikanie wysiłku fizycznego i angażujących emocjonalnie działań tuż przed snem, zapewnienie ciszy i neutralnej temperatury w sypialni [40]. Przede wszystkim istotne jest ograniczenie napojów zawierających kofeinę, ponieważ w subpopulacji osób wolno metabolizujących ten związek okres półtrwania kofeiny może być wydłużony ponad przeciętną wartość 4,8 godzin nawet do 11 godzin.

Technika kontroli bodźców polega na ustaleniu stałego rytmu snu i czuwania i przestrzeganiu reżimu ułatwiającego kojarzenie sypialni i łóżka wyłącznie ze snem. Pacjent powinien kłaść się do łóżka tylko wtedy, gdy jest śpiący, zakazane jest czytanie, jedzenie i oglądanie telewizji w łóżku. Jeśli po położeniu się, sen nie nadcho-

dzi w ciągu najbliższych dziesięciu minut, trzeba wstać, wyjść do innego pomieszczenia i wrócić dopiero wtedy, gdy pojawi się senność. Budzik powinien być nastawiony zawsze na tę samą godzinę, niezależnie od tego, ile trwa sen nocny. Należy się także powstrzymać od drzemek w ciągu dnia.

Ograniczenie snu polega na przebywaniu w łóżku tylko tyle czasu, ile według subiektywnej oceny pacjenta trwa jego sen nocny [4]. Ponieważ czas ten jest zazwyczaj subiektywnie zaniżony, częściowa deprywacja snu prowadzi do zmniejszenia liczby wybudzeń następnej nocy.

Celem terapii poznawczej jest uświadomienie pacjentowi, że może sobie poradzić z problemem bezsenności. Jedną z metod jest tu intencja paradoksalna. Aby zmniejszyć lęk oczekiwania, zaleca się pacjentowi, by czuł tak długo, jak tylko jest to możliwe. Intencja paradoksalna jest kojarzona z metodą blokowania myśli i ujawnieniem irracjonalności poglądów dotyczących snu [5].

Spośród wymienionych powyżej metod najskuteczniejszą techniką jest ograniczenie snu i kontrola bodźców. Samo pouczanie pacjenta o zasadach higieny snu jako jedyna metoda interwencji może być nieskuteczne. Niezależnie od rodzaju stosowanej metody celem tej formy terapii jest ponowne „nauczenie” pacjenta spania.

Należy również bardzo wyraźnie podkreślić, że przedstawione tu nefarmakologiczne behawioralne metody leczenia, mimo że początkowo opracowane przede wszystkim dla pacjentów z bezsennością pierwotną, są również skuteczne u pacjentów z wtórną bezsennością, w tym także z bezsennością towarzyszącą chorobom nowotworowym, co wykazano w ciągu ostatnich lat [41–43].

Podsumowanie

Zaburzenia snu, a zwłaszcza bezsenność, są obok bólu i uczucia zmęczenia jednym z bardziej uciążliwych objawów, jakie dokuczają pacjentom z chorobami nowotworowymi. Przeprowadzone dotychczas badania i obserwacje potwierdzają znaczenia zaburzeń snu w chorobach nowotworowych, ale nie pozwalają na skonstruowanie spójnej koncepcji, która pozwoliłaby wyjaśnić mechanizm ich powstawania.

Przedstawiony na wstępie schemat rozwoju bezsenności, oparty o wzajemne powiązanie czynników predisponujących do powstania bezsenności, wywołujących bezsenność i podtrzymujących (utrwalających) bezsenność, mimo braku wyraźnych dowodów, wydaje się jednak dobrze tłumaczyć powstawanie bezsenności u pacjentów z chorobą nowotworową. Dodatkowo pozwala na racjonalne i co najważniejsze skuteczne leczenie.

Piśmiennictwo

- Lee K., Cho M., Miaskowski Ch. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. This review includes research findings from sleep-related studies on specific types of cancers, on specific types of treatment protocols, and on persons with end-stage cancer regardless of treatment protocol. *Sleep Med. Rev.* 2004; 8: 199–212
- Ancoli-Israel S., Moore P.J., Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur. J. Cancer Care* 2001; 10: 245–255.
- Davidson J.R., MacLean A.W., Brundage M.D., Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc. Sci. Med.* 2002; 54: 1309–1321.
- Spielman A.J., Glovinski P.B. *The Varied Nature of Insomnia. W: Hauri P. (red.). Case Studies in Insomnia.* Plenum Medical Book Company 1991.
- Morin C.M. Contributions of Cognitive-Behavioral Approaches to the Clinical Management of insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 4 (supl. 1): 21–26.
- Grond S., Zech D., Diefenbach C., Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J. Pain. Symptom Manage* 1994; 9: 372–382.
- Savard J., Simard S., Blanchet J., Ivers H., Morin C.M. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24: 583–590.
- Knopf M.T. Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 678–684.
- Omne-Ponten M., Holmberg L., Burns T., Adami H.O., Bergstrom R. Determinants of the psycho-social outcome after operation for breast cancer. Results of a prospective comparative interview study following mastectomy and breast conservation. *Eur. J. Cancer* 1992; 28A: 1062–1067.
- Woo B., Dibble S.L., Piper B.F., Keating S.B., Weiss M.C. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum* 1998; 25: 915–920.
- Berger A.M., Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol. Nurs. Forum* 1999; 26 (10): 1663–1671.
- Andrykowski M.A., Curran S.L., Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J. Behav. Med.* 1998; 21: 1–18.
- Fortner B.V., Stepanski E.J., Wang S.C., Kasprovicz S., Durrenche H. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 24: 471–480.
- Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A., Rowland J.H., Meyerowitz B.E., Belin T.R. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 743–753.
- Carpenter J.S., Andrykowski M.A. Menopausal symptoms in breast cancer survivors. *ONF* 1999; 26: 1311–1317.
- Broeckel J.A., Jacobsen P.B., Horton J., Balducci L., Lyman G.H. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1689–1696.
- Stein K.D., Jacobsen P.B., Hann D.M. i wsp. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19: 436–445.
- Berger A.M., Higgenbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *ONF* 2000; 27: 1443–1448.
- Love R.R., Cameron L., Connell B.L., Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1842–1847.
- Ancoli-Israel S., Liu L., Marler M.R. i wsp. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 201–209.
- Christman N.J., Oakley M.G., Cronin S.N. Developing and using preparatory information for women undergoing radiation therapy for cervical or uterine cancer. *ONF* 2001; 28: 93–98.
- Nail L.M. Coping with intracavitary radiation treatment for gynecologic cancer. *Cancer Pract.* 1993; 1: 218–224.
- Lee K.A., Miaskowski C., West C. i wsp. Changes in sleep and fatigue during radiation for prostate cancer. *Sleep* 2003; 26: 356a.
- Ginsburg M.L., Quirt C., Ginsburg A.D., MacKillop W.J. Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer. *CMAJ* 1995; 152: 701–708.
- Sarna L. Correlates of symptom distress in women with lung cancer. *Cancer Pract.* 1993; 1: 21–28.
- Silberfarb P.M., Hauri P.J., Oxman T.E., Schnurr P. Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 997–1004.
- Portenoy R.K., Thaler H.T., Kornblith A.B. i wsp. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual. Life Res.* 1994; 3: 183–189.
- Nordin K., Glimelius B. Predicting delayed anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer. *Br. J. Cancer* 1999; 79: 525–529.
- Faithfull S. Patients' experiences following cranial radiotherapy: a study of the somnolence syndrome. *J. Adv. Nurs.* 1991; 16: 939–946.
- Harrison L.B., Zelefsky M.J., Pfister D.G. i wsp. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head and Neck* 1997; 19: 169–175.
- Munro A.J., Potter S. A quantitative approach to the distress caused by symptoms in patients treated with radical radiotherapy. *Br. J. Cancer* 1996; 74: 640–647.
- Brandberg Y., Mansson-Brahme E., Ringborg U., Sjoden P.O. Psychological reactions in patients with malignant melanoma. *Eur. J. Cancer* 1995; 2: 157–162.
- Molassiotis A. A correlational evaluation of tiredness and lack of energy in survivors of haematological malignancies. *Eur. J. Cancer Care* 1999; 8: 19–25.
- Wang X.H., Giralt S.A., Mendoza T.R. i wsp. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1319–1328.
- Smets E.M.A., Visser M.R.M., Willems-Groot A.F.M.N., Garssen B. i wsp. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br. J. Cancer* 1998; 78: 899–906.
- Andrykowski M.A., Carpenter J.S., Greiner C.B. i wsp. Energy level and sleep quality following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20 (8): 669–679.
- Berger A.M. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol. Nurs. Forum* 1998; 25 (1): 51–62.
- Szelenberger W. (red.). *Bezsennaść. Fundacja wspierania Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie.* Warszawa 2000.
- Szelenberger W. *Standardy leczenia bezsennaści Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem.* Sen 2006; t. 6, Supl. A.
- Hauri P., Fisher J. Persistent psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep* 1986; 9: 38–53.
- Savard J., Simard S., Ivers H. i wsp. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (25): 6083–6096.
- Quesnel C., Savard J., Simard S. i wsp. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women treated for nonmetastatic breast cancer. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2003; 71: 189–200.
- Rumble M.E., Keefe F.J., Edinger J.D. i wsp. A pilot study investigating the utility of the cognitive-behavioral model of insomnia in early-stage lung cancer patients. *J. Pain. Symptom Manage* 2005; 30 (2): 160–169.