

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej

**Wpływ mirtazapiny na jakość życia
pacjentów z zaawansowaną chorobą
nowotworową**

Praca doktorska

Małgorzata Pilarczyk

Promotor pracy

Prof. zw. dr hab. med. Jacek Łuczak

Poznań 2011

**Panu Profesorowi Jackowi Łuczakowi
składam serdeczne podziękowania
za pomoc i wsparcie okazane
przy realizacji pracy**

Spis treści

1. Wstęp	5
1.1. Wprowadzenie	5
1.2. Rys historyczny	7
1.3. Depresja w chorobie nowotworowej	11
1.3.1. Leczenie przeciwdepresyjne w chorobie nowotworowej	22
1.4. Jakość życia	28
1.4.1. Definicje jakości życia a choroba nowotworowa	28
1.4.2. Wymiary jakości życia	30
2. Cel i hipotezy	33
2.1. Cel pracy	33
2.2. Hipotezy badawcze	33
3. Osoby badane	34
3.1. Charakterystyka grupy badanej	35
4. Metody badań	36
4.1. Zastosowane skale	36
4.1.1. Kwestionariusz Stanu Psychicznego	36
4.1.2. Szpitalna Skala Lęku i Depresji	37
4.1.3. Kwestionariusz Jakości Życia McGill	37
4.1.4. Numeryczna Skala Natężenia Bólu	38
4.1.5. Indeks Karnofsky’ego	39
4.2. Stosowany lek – mirtazapina	40
4.3. Metody statystyczne	42
5. Wyniki	44

5.1. Wpływ mirtazapiny na nasilenie objawów depresji i lęku ocenianych przy pomocy HADS	45
5.2. Wpływ terapii mirtazapiną na jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową	51
5.2.1. Ogólna jakość życia a efekt leczenia mirtazapiną	51
5.2.2. Somatyczny aspekt jakości życia a efekt leczenia mirtazapiną	54
5.2.3. Psychiczny aspekt jakości życia a efekt leczenia mirtazapiną	59
5.2.4. Aspekt egzystencjalny jakości życia a efekt terapii mirtazapiną	61
5.2.5. Terapia mirtazapiną a wsparcie emocjonalne jako aspekt jakości życia	64
5.3. Ból a terapia mirtazapiną	68
6. Omówienie wyników	71
6.1. Wpływ mirtazapiny na nasilenie objawów depresji i lęku oraz na jakość życia	73
6.2. Wpływ mirtazapiny na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz właściwą kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową	82
6.3. Trudności w realizacji badań własnych	89
7. Wnioski	91
8. Streszczenie	92
9. Summary	95
10. Piśmiennictwo	97
11. Spis tabel i wykresów	110
12. Załączniki	114

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Zaawansowana choroba nowotworowa pogarsza funkcjonowanie pacjenta w każdym aspekcie życia – rodzinnym, zawodowym oraz społecznym, wywołując szereg objawów somatycznych, a jednocześnie będąc podłożem bólu egzystencjalnego. Dlatego we współczesnej opiece paliatywnej istotne wydaje się zapewnienie pacjentowi kompleksowej pomocy, uwzględniającej nie tylko potrzeby łagodzenia objawów somatycznych, ale również pomoc w akceptacji choroby oraz poprawę jakości życia. (Łuczak J. przedmowa w Kubler-Ross, 1998).

Naturalną reakcją na wiadomość o chorobie nowotworowej jest smutek i przygnębienie, jednakże gdy ta reakcja jest zbyt silnie wyrażona lub przedłuża się, można mówić o dezadaptacji, która przybiera czasem postać reakcji depresyjnej (De Walden-Gałuszko, 1994). Aktualne badania donoszą, że ponad 25% pacjentów znajdujących się pod opieką paliatywną cierpi z powodu objawów depresyjnych, jednak z uwagi na zbliżoną symptomatologię choroby nowotworowej i depresji, ta ostatnia często bywa niezdiagnozowana i w konsekwencji nie jest leczona (Lloyd-Williams, 2000). Badania kliniczne dowodzą, że wdrożenie leków przeciwdepresyjnych może w znaczący sposób poprawić jakość życia oraz odpowiedź na leczenie stosowane u pacjentów terminalnie chorych.

Celem niniejszej pracy jest próba oceny wpływu leku przeciwdepresyjnego - mirtazapiny na jakość życia i kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

1.2. Rys historyczny

Od najdawniejszych czasów ludzie otaczali opieką i szacunkiem chorych, cierpiących i umierających bliskich. Postawa wobec śmierci i umierania wiele mówi o społeczeństwie jako całości i jego stosunku do jednostki, która je tworzy. Pojęcie dobrej śmierci ma swój początek w czasach prehistorycznych, na ten bowiem okres datuje się pierwsze rytualne obrzędy pogrzebowe (Eisley, 1961). Czasy starożytnej Grecji uznaje się za początek prawdziwej medycyny, w tym okresie powstawały też pierwsze normatywy etyczne zawarte w pismach Hipokratesa podkreślające, że najważniejszym i bezwzględny nakazem dla lekarza jest dobro chorego. Jednakże w myśl filozofii hipokratejskiej lekarz nie miał prawa podjąć się leczenia osoby terminalnie chorej, ponieważ było to uznawane za nieetyczne, co więcej - sprzeczne z wolą bogów (Walton, 1990, 1994). Idea szerszego roztaczania opieki nad ciężko chorymi i umierającymi przypada na okres rozkwitu chrześcijaństwa i wiąże się z naukami Chrystusa o czynieniu dobra bliźnim. Wtedy też powstały w Bizancjum pierwsze schroniska dla chorych pielgrzymów nazywane z greckiego xenodochiami, które stopniowo rozprzestrzeniając się w Europie pod koniec IV wieku zmieniły nazwę na hospicja (z łac. gościnne schronisko dla podróżnych i pielgrzymów) (Miller, 1988, Phipps, 1988). Warto zauważyć jednak, że przez długi czas pomoc udzielana w hospicjach ograniczała się jedynie do wsparcia duchowego ze względu na brak wiedzy i podstawowych środków medycznych.

Pierwsze hospicjum stworzone z myślą o umierających powstało dopiero w połowie XIX wieku, a jego założycielką była Jeanne Garnier, która poświęciła się opiece nad osamotnionymi, cierpiącymi pacjentami. Wkrótce potem Matka Maria Aikenhead ze Zgromadzenia Sióstr Miłosierdzia otworzyła kolejne hospicja: w Dublinie (1879) i Londynie (1905). Miejsca te wzięły pod swoje skrzydła chorych z zaawansowanymi, nieuleczalnymi chorobami, choć z uwagi na brak efektywnych leków właściwe postępowanie farmakologiczne było znacznie ograniczone (Wytyczne Komitetu Ministrów 2003). To właśnie w Hospicjum Św. Józefa w Londynie swoje doświadczenia zawodowe zdobywała Cicely Saunders, uważana za patronkę ruchu hospicyjnego. Cicely Saunders, angielska pielęgniarka i lekarz, założycielka londyńskiego Hospicjum św. Krzysztofa (1967), które stało się światowym ośrodkiem edukacji dla personelu medycznego i wolontariuszy, odegrała główną rolę w tworzeniu podwalin opieki hospicyjnej. Jako jedna z pierwszych opisała wpływ bólu na jakość życia pacjenta w końcowej fazie choroby nowotworowej, zwróciła też uwagę na relacje między chorym a jego rodziną, podkreślając znaczenie wzajemnego wsparcia. Stworzyła również system całościowej opieki nad chorym i jego rodziną w czasie trwania choroby i w okresie żałoby oraz nauczała zespołowej pracy interdyscyplinarnej. Należy podkreślić, jak ważnym etapem dla rozwoju opieki paliatywnej było wprowadzenie regularnej podaży środków opioidowych drogą doustną (Doyle, Hanks, MacDonald, 1998).

W Polsce ruch hospicyjny został zapoczątkowany przez Hannę Chrzanowską, która organizowała i prowadziła na terenie Krakowa i okolic pielęgniarską opiekę domową dla przewlekle chorych i umierających.

Kolejnym ważnym etapem w rozwoju ruchu hospicyjnego w Polsce było założenie zespołu, który powstał między innymi z inicjatywy Haliny Bortnowskiej, skupiającego wolontariuszy opiekujących się umierającymi chorymi w Szpitalu w Bińczycach (1976). W 1981 roku powstało w Krakowie Towarzystwo Przyjaciół Chorych – Hospicjum, przygotowujące wolontariuszy do opieki nad chorymi w domu. Towarzystwo Przyjaciół Chorych było również głównym pomysłodawcą projektu stacjonarnego Hospicjum Św. Łazarza, które zostało zrealizowane w oparciu o model utworzony przez Dame Cicely Saunders (1998). Pierwsze Hospicjum domowe Pallotinum założone w 1984 roku przez księdza Eugeniusza Dutkiewicza stało się modelowym hospicjum dla tworzonych w Polsce, między innymi w Poznaniu (Hospicjum im Św. Jana Kantego 1985), zespołów rozwijającego się ruchu hospicyjnego. W Poznaniu w 1987 roku powstała, przy Klinice Onkologii Szpitala Przemienienia Pańskiego, pierwsza w Polsce Poradnia Wyjazdowa Leczenia Bólu, przekształcona w 1988 roku w Poradnię i Zespół Domowej Opieki Paliatywnej i poszerzona w 1990 roku o Oddział Opieki Paliatywnej, na którego bazie Rektor UM powołał w 1991 roku pierwszą w Polsce Klinikę Opieki Paliatywnej z programem nauczania studentów, przekształconą w 2002 roku w samodzielną Katedrę i Klinikę Medycyny Paliatywnej na bazie Hospicjum Palium.

Aktualnie odzwierciedleniem rosnącej potrzeby opieki paliatywnej są powstające coraz to nowe hospicja i ośrodki opieki paliatywnej, skupiające lekarzy, pielęgniarki, psychologów, pracowników socjalnych, kapelanów i wolontariuszy na terenie całej Polski. Obecnie jest ich ponad 400, co klasyfikuje Polskę na piątym miejscu w Europie.

Cele stawiane opiece paliatywnej nie ograniczają się jedynie do łagodzenia objawów somatycznych, podkreśla się potrzebę holistycznego podejścia do choroby, integrującego aspekty farmakologiczne, socjalne, duchowe oraz psychospołeczne ze szczególnym naciskiem na poprawę jakości życia.

1.3. Depresja w chorobie nowotworowej

Pacjenci, którym przedstawia się diagnozę nowotwór złośliwy, powiadomieni o nagłej progresji choroby lub o zakończeniu leczenia przyczynowego, prezentują charakterystyczną reakcję emocjonalną: krótkotrwały szok i niedowierzanie, następnie złość i przygnębienie, drażliwość oraz zaburzenia snu i apetytu. Większość pacjentów obawia się bólu, niepełnosprawności i uzależnienia od innych, jak również zmian w wyglądzie zewnętrznym, zachodzących pod wpływem choroby i leczenia, wreszcie osamotnienia, umierania i śmierci (Miller, Massie, 2006). Jednocześnie zaobserwować można stopniowe pogarszanie się funkcjonowania społecznego pacjenta - chory skupiony jest na chorobie, a jego myśli zdominowane są przez lęk o przyszłość i prognozy dotyczące postępu choroby (Massie, Holland, 1989). Objawy te zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni, w czym znacząco pomaga wsparcie najbliższych. Bardzo ważną rolę odgrywa lekarz, który wyznacza plan postępowania i leczenia, odnoszący się do realnej sytuacji chorego, a jednocześnie pozostawiający nadzieję. Zastosowanie leków nasennych i przeciwłękowych może w znacznym stopniu pomóc pacjentowi przetrwać najgorszy kryzys.

Jeśli objawy lęku i depresji utrzymują się przez okres kilku tygodni, można mówić o reakcji dezadaptacyjnej, która wywiera silny negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta (American Psychiatric Association, 1994). Reakcja depresyjna prowadzi do nasilenia objawów somatycznych, z powodu których cierpi pacjent, co więcej pogarsza odpowiedź na zastosowane leczenie,

utrudnia też współpracę z personelem medycznym, uniemożliwiając ustalenie właściwego postępowania klinicznego. Dodatkowo objawy depresyjne są przyczyną wycofania pacjenta z relacji z bliskimi, co w konsekwencji prowadzi do izolacji i niezrozumienia chorego.

Badania kliniczne wykazały, że depresja może mieć znaczny negatywny wpływ na jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, będąc przyczyną wszechogarniającego cierpienia (Grassi, Indelli, Marzola, 1996, Cherny, Coyle, Foley, 1994). Fakt ten może wzbudzać w nich chęć szybkiej śmierci i być powodem myśli samobójczych (Chochinov, Wilson, Enns i wsp., 1995, Henriksson, Isometsa i wsp., 1995).

Przyjmuje się, że jeden na czterech pacjentów pozostających w opiece paliatywnej cierpi na depresję (Lloyd-Williams, 2001). Jednakże doniesienia z przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne; wynika z nich, że częstość występowania depresji u terminalnie chorych pacjentów waha się w granicach od 3 do 45% (Minagawa, Uchitomi i wsp., 1997, Plumb, Holland, 1997, McDaniel, Musselman, Porter i wsp., 1995). Taka rozbieżność wyników jest najprawdopodobniej konsekwencją trudności w diagnozowaniu depresji w tej grupie pacjentów. Uważa się, że nawet 80% chorób psychiatrycznych, które dotyczą pacjentów z nowotworem pozostaje nierozpoznanych (Maguire, 1985). Jedną z głównych przyczyn tak niskiej wykrywalności depresji jest postawa pacjentów, którzy mają poczucie winy z powodu swoich dolegliwości, chcą uniknąć opinii pacjentów stwarzających problemy lub nie chcą marnować czasu lekarzy na rozmowy o aspektach psychologicznych choroby, ukrywając dręczące ich objawy (Maguire, Howell, 1995). Warto

również zwrócić uwagę na fakt, że pacjenci obawiają się naznaczenia chorobą psychiczną, która jest równie stygmatyzująca jak choroba nowotworowa (Barracough, 1997, Lloyd-Williams, 2004). Dodatkowa trudność w rozpoznawaniu objawów depresyjnych wynika z nieodpowiedniego przeszkolenia personelu medycznego, który, często z braku czasu bądź umiejętności, nie podejmuje nawet próby diagnozowania tych objawów u swoich pacjentów (Brugha, 1993). Sytuację komplikuje powszechne, również wśród lekarzy, przekonanie, że obniżony nastrój jest w zaawansowanej chorobie nowotworowej nieunikniony i nie podlega leczeniu, a żal i właściwy smutek (ang. „appropriate sadness”) są naturalną reakcją (Casey, 1994). Jednocześnie wielu lekarzy uznaje włączanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z przewidywanym krótkim okresem przeżycia za bezcelowe, z uwagi na zbyt długi czas oczekiwania na efekt działania leku.

Różnice pomiędzy właściwym smutkiem, a objawami depresji przedstawione zostały w tabeli nr 1.

Tabela nr 1

Różnica pomiędzy właściwym smutkiem, a objawami depresji wg Millera i Adamsa

CECHY	Właściwy smutek	Depresja
Obecność smutku	Przychodzi falami	Stały
Rozwój w czasie	Ustępuje z czasem	Nie ustępuje
Obraz własny	Bez zmian	Poczucie nieprzydatności
Przyjemność	Zachowana zdolność odczuwania	Anhedonia
Nadzieja	Obecna	Brak
Odpowiedź na wsparcie	Obecna	Brak reakcji
Pragnienie śmierci	Ustępuje z czasem	Stałe

Termin depresja może być rozpatrywany pod wieloma aspektami. W psychiatrii stosowany jest do opisu epizodu depresji jako choroby, który musi spełnić określone niezbędne do rozpoznania kryteria diagnostyczne wg ICD-10 (załącznik nr 1). W innych dziedzinach medycyny, zwłaszcza przy współwystępowaniu poważnych chorób somatycznych (choroby układu krążenia, choroby metaboliczne, nowotwory), bywa traktowany zamiennie jako symptom, syndrom lub choroba. Rozpoznanie depresji u osób z chorobą nowotworową nie jest jednoznaczne ze względu na występowanie choroby somatycznej, która wg kryteriów ICD-10 wyklucza rozpoznanie endogennej

epizodu depresyjnego. Obserwacje kliniczne potwierdzają jednak częste współwystępowanie objawów bądź zespołu depresyjnego w chorobie nowotworowej. Znacznym utrudnieniem rozpoznania depresji w chorobie nowotworowej jest fakt, że istniejące testy przesiewowe stosowane powszechnie przez lekarzy psychiatrów do oceny epizodu depresji, nie uwzględniają w pełni specyfiki jej objawów u osób z nowotworem.

Zgodnie z obowiązującą europejską klasyfikacją ICD-10 mianem epizodu depresyjnego określa się pojedynczy (pierwszy) epizod choroby trwający co najmniej 2 tygodnie i charakteryzujący się obniżonym nastrojem, spadkiem energii i aktywności. Objawy dodatkowe takie jak: zaburzenia snu, zaburzenia apetytu, zmiana wagi ciała, myśli rezygnacyjne oraz samobójcze, poczucie winy, obniżona samoocena, zaburzenie koncentracji uwagi oraz spowolnienie lub podniecenie psychoruchowe uzupełniają obraz kliniczny depresji. W zależności od nasilenia objawów można wyróżnić epizod depresji łagodny, umiarkowany i ciężki. (Bilikiewicz A., 2002). Pisząc o objawach charakterystycznych dla depresji warto zwrócić uwagę, jak zbliżona jest symptomatologia choroby nowotworowej i depresji; wiele spośród objawów somatycznych typowych dla zaawansowanego nowotworu występuje również w depresji. Niemal wszyscy pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową cierpią z powodu zaburzeń snu, uczucia nieustannego zmęczenia, dolegliwości bólowych o różnej lokalizacji, zaparc, braku apetytu i utraty masy ciała. Równie często objawy te występują w depresji, zatem lekarzowi, skupionemu wyłącznie na aspektach fizycznych choroby, bardzo łatwo przeoczyć zespół depresyjny (Tucker, 1999). Dlatego w praktyce klinicznej powinno się zwrócić szczególną uwagę na objawy psychiczne takie jak: brak

nadziei, bezradność, poczucie winy oraz myśli rezygnacyjne i samobójcze. (Block, 2000). Obraz kliniczny pacjenta może być dodatkowo zniekształcony przez stosowane leki o działaniu ośrodkowym (opioidy) lub zaburzenia funkcji układu nerwowego (zmiany otępienne).

Istnieje cały szereg czynników medycznych, psychologicznych, socjalnych i duchowych, predysponujących do wystąpienia depresji u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.

Do grupy czynników medycznych należą: stopień zaawansowania nowotworu, rodzaj nowotworu i etap choroby. Wykazano, że niektóre nowotwory wywołują konkretne zmiany i procesy, które w konsekwencji mogą sprzyjać wystąpieniu depresji. Guzy głowy i szyi są przyczyną widocznej zmiany wyglądu, co prowadzi do wycofania pacjenta, przez co jest stygmatyzujące, a dodatkowo mogą być przyczyną zagrażających życiu krwotoków, co z kolei nasila reakcje lękowe u chorych (Davies, Davies, Delpe, 1986). Rak trzustki wiąże się najczęściej z szybkim przebiegiem choroby oraz znacznie nasiloną reakcją bólową, co zwiększa ryzyko wystąpienia objawów depresji (33% – 50%) (Fras, Litin, Pearson, 1967, Joffe, Rubinow, Denicoff i wsp., 1986). Kolejną grupą narażoną w znaczącym stopniu na wystąpienie objawów lęku i depresji (1,5% - 46%) są kobiety chorujące na raka piersi. Badania donoszą, że ryzyko pojawienia się lęku i depresji w tej grupie wiązać się może z zastosowanym okaleczającym leczeniem chirurgicznym, przy czym pacjentki, które miały wpływ na wybór rodzaju zabiegu, wykazywały mniejszą tendencję do wystąpienia tych objawów niż grupa chorych, u których mastektomia została wykonana w

oparciu o zalecenia chirurga (Magiure, Lee, Bevington i wsp., 1978, Fallow, Hall i wsp., 1990). Watson i wsp. przeprowadzili długodystansowe badanie na grupie 578 kobiet chorych na raka piersi, stosując skale HADS i MAC (Mental Adjustment to Cancer) w 4 i 12 tygodniu, w 12 miesiącu i po pięciu latach od postawienia diagnozy. Okazało się, że wyższy wynik uzyskany w skali HADS w odniesieniu do depresji zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyko śmierci, natomiast nasilona „reakcja bezradności/braku nadziei” w kwestionariuszu MAC wpływa znacząco na ryzyko nawrotu choroby i śmierci w badanej grupie pacjentek (Watson, Haviland, Greer i wsp., 1999). Istnieją doniesienia, że również rak płuc w dużym stopniu wiąże się z występowaniem depresji. Hopwood i Stephens zebrali w swoim badaniu grupę 987 pacjentów z rakiem płuca, z czego 322 tj. 33% chorych wykazywało objawy depresyjne, a ponad 50% z nich cierpiało na uporczywą depresję, przy czym wiązało się to bezpośrednio z ciężkością towarzyszących objawów oraz stopniem upośledzenia funkcjonowania fizycznego. Co ciekawe, depresja występowała częściej u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc.

Na uwagę zasługuje zależność (sięgająca 26%) występowania obniżonego nastroju od stopnia upośledzenia sprawności fizycznej, co wspomniane zostało już wcześniej. Zmniejszona aktywność oznacza uzależnienie od innych, ograniczenie wolności w najprostszycy czynnościach i pomoc w wypełnianiu podstawowych funkcji życiowych. (Hotopf, Chidgey, Addington-Hall i wsp., 2002).

W grupie czynników psychologicznych można wyróżnić psychiczną dojrzałość chorego, jego umiejętność radzenia sobie ze stresem oraz zdolność do modyfikowania planów i celów życiowych.

Wśród czynników społecznych i duchowych wymienić należy przede wszystkim: wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół, współpracę z zespołem medycznym, stabilność finansową, lęk przed cierpieniem i śmiercią, obawę przed niewiadomym, możliwość pokładania nadziei w wierze (Miller, Massie, 2006).

Podkreślić trzeba rolę wsparcia społecznego (emocjonalnego i praktycznego) w zmaganiu się pacjenta z chorobą nowotworową. Wsparcie emocjonalne pozwala pacjentowi uwolnić się od lęków związanych z chorobą, podzielić obawami dotyczącymi przyszłości oraz wzbudzić nadzieję, podczas gdy aspekt praktyczny skupia się na informacjach o realnej sytuacji chorego i radach pomagających w skutecznym działaniu (Sęk, Cieślak, 2004). Wydaje się, że istotną rolę w przeciwdziałaniu wystąpienia objawów depresyjnych lub też w łagodzeniu symptomów już występujących mogą odegrać grupy wsparcia socjalnego, zorganizowane w oparciu o pielęgniarki, wolontariuszy oraz pacjentów po zakończeniu leczenia, z długim okresem przeżycia (Evans, Connis, 1995, Weber i wsp., 2004). Istnieją również doniesienia o internetowych socjalnych grupach wsparcia, które odznaczają się skutecznością w zmniejszaniu nasilenia objawów depresyjnych u pacjentek z rakiem piersi (Winzelberg i wsp., 2003). Ważnym czynnikiem jest zaufanie transpersonalne, wyrażające duchową orientację życiową chorego, dotyczącą ponadosobowej rzeczywistości, która może być utożsamiana z Bogiem, Istotą Wyższą lub kosmosem (Belschner, 1998).

Istotnym elementem w procesie radzenia sobie z chorobą jest optymizm chorego, czyli oczekiwanie na pozytywne zdarzenia. Większy optymizm i zmniejszenie napięcia emocjonalnego mobilizują siły pacjenta do walki z chorobą, pozwalając na przyjęcie aktywnej formy zmagania się z nią, co jest znacząco lepsze dla pacjenta niż bierność i rezygnacja (Juczyński, Ogińska-Bulik, 2003). Znajduje to bezpośrednie przełożenie na jakość życia, która w znacznym stopniu ulega poprawie (Dean, Surtees, 1989).

Badania dowodzą, że kobiety przyjmują bardziej aktywną postawę wobec choroby, która wyraża się przez „ducha walki”, u mężczyzn natomiast dominuje lęk i niepokój. Zaobserwowano również, iż spadek wsparcia społecznego nasila poczucie bezradności i beznadziejności, a większe zaufanie ponadosobowe wpływa mobilizująco i zwiększa nadzieję (Michałkowska-Wieczorek, 2006). Wsparcie osób bliskich daje pacjentowi poczucie akceptacji i bezpieczeństwa, a to przekłada się na zmniejszenie objawów lęku i depresji, w konsekwencji polepszając funkcjonowanie chorego (Juczyński, 2001).

Badania kliniczne donoszą, że wycofanie z czynnego życia zawodowego oraz wyłączenie chorego z dotychczasowej pozycji w rodzinie i kontaktów towarzyskich, istotnie wpływa na częstość występowania: zmęczenia, ograniczonej aktywności fizycznej, nasilenia dolegliwości bólowych, a także lęku i depresji. Co więcej, wykazano, że depresja występuje częściej u pacjentów z odległymi przerzutami, szybką progresją choroby lub późno postawionym rozpoznaniem (Aass, Fossa i wsp., 1997).

Doniesienia o związku pomiędzy występowaniem depresji u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową a płcią są niejednoznaczne. Według Lloyda i współpracowników zachorowalność na depresję wśród kobiet jest znacząco wyższa niż u mężczyzn (Lloyd, Parker i wsp., 1984), podczas gdy Plumb i Holland dowiedli w swoich badaniach, że to mężczyźni częściej cierpią z powodu ciężkiej depresji (Plumb, Holland, 1981). Inni z kolei autorzy w swoich pracach wykazują brak zależności pomiędzy depresją i płcią pacjentów z zaawansowanym nowotworem (Sneed, Edlund, Dias, 1992).

Jedną z przyczyn, która może powodować wystąpienie objawów depresyjnych u pacjentów cierpiących na nowotwór, jest ich wiedza na temat własnego stanu zdrowia - często im mniejsza świadomość choroby, tym mniejsze obciążenie emocjonalne. Podkreślić należy również, jak istotne dla pacjenta jest przedstawienie przez lekarzy różnych metod postępowania terapeutycznego i walki z ich dolegliwościami. Jednak personel medyczny nie może łudzić pacjenta tzw. "fałszywą nadzieją", a wszelkie plany lecznicze powinny być oparte na realnych możliwościach (Aleksander, Dinesh, Vidyasagar, 1993).

Jedną z podstawowych cech zespołu depresyjnego jest lęk, nazywany lękiem wolnopłynącym. Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem 18% - 30% pacjentów paliatywnych odczuwa silny lęk. Jednak pomimo faktu, że problem zaburzeń lękowych w chorobie nowotworowej jest tak powszechny, nie jest on w pełni dostrzegany (Stark, Kiely, Smith i wsp., 2002, Smith, Comm, Dickens, 2003). Zaburzenia lękowe mogą powodować szereg objawów

psychicznych i fizykalnych. Do objawów psychicznych należą: 1) drażliwość, 2) trudności w koncentracji, 3) napięcie, 4) niepokój, 5) trudności z zaśnięciem, 6) sen nie dający odpoczynku, 7) koszmary nocne. Objawy somatyczne to: 1) zmęczenie, 2) bóle mięśniowe, 3) drżenia i skurcze mięśni, 4) napięciowe bóle głowy, 6) tachypnoe i kołatanie serca, 7) zawroty głowy i nudności, 8) poty i suchość w ustach, 9) biegunka, 10) częstomocz, (Barracough, 1997).

Badania wykazały, że lęk i depresja wpływają na nasilenie objawów somatycznych, utrudniając jednocześnie ich leczenie, przez co mogą oddziaływać na czas przeżycia pacjentów z chorobą nowotworową (Fainsinger, Nekolaichuk, Lawlor i wsp., 2005, Lloyd-Williams, Dennis, Taylor, 2004). Tę zależność wykazano w stosunku do takich objawów jak zaburzenia snu, zmęczenie i nudności. Obecność powyższych objawów pogarsza socjalne i poznawcze funkcjonowanie pacjentów, a to z kolei wpływa na obniżenie jakości ich życia (Smith, Comm, Dickens, 2003, Fainsinger, Nekolaichuk, Lawlor i wsp., 2005). Interesującym jest również fakt, że pacjenci cierpiący na zaburzenia depresyjne i lękowe częściej zgłaszają dolegliwości bólowe o dużym i bardzo dużym nasileniu, które znacznie trudniej poddają się leczeniu (Chen, Chang, 2004; Fainsinger, Nekolaichuk, Lawlor, 2005).

Potwierdzeniem występowania zależności pomiędzy depresją a objawami somatycznymi jest skuteczne zastosowanie leczenia przeciwdepresyjnego, które poprzez złagodzenie objawów depresyjnych, wpływa również na zmniejszenie nasilenia dolegliwości fizycznych. W konsekwencji –

zastosowanie leków przeciwdepresyjnych może mieć pozytywny wpływ na jakość życia chorych z nowotworem (Lloyd-Williams, 2004).

Zarówno na podstawie obserwacji klinicznych jak i przeprowadzonych badań, uzasadnione wydaje się być wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku depresji jako standardu postępowania przy przyjęciu pacjentów do opieki paliatywnej, co w znacznym stopniu powinno poprawić wykrywalność zaburzeń depresyjnych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (Lloyd-Williams, Riddleston, 2002).

1.3.1. Leczenie przeciwdepresyjne stosowane w chorobie nowotworowej

Leki przeciwdepresyjne są niejednorodną grupą zarówno pod względem budowy jak i odmiennych mechanizmów działania. W zależności od mechanizmu działania można wyodrębnić leki (nieselektywne) hamujące wychwyty zwrotne monoamin - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory noradrenaliny i serotoniny (SNRI), hamujące aktywność monoaminooksydazy (MAO), leki wpływające na receptory noradrenergiczne i serotoninerгіczne, selektywne inhibitory wychwyty noradrenaliny oraz inhibitory wychwyty dopaminy (Rzewuska, 2003).

Depresja dotyka około 15% ogólnej populacji, natomiast w grupie pacjentów z chorobą nowotworową występuje przynajmniej dwu-, trzykrotnie częściej. Diagnostyka depresji w tej populacji pacjentów jest często trudna z

uwagi na jej specyfikę. Po pierwsze, sami pacjenci, rodziny, a nawet personel medyczny postrzegają uczucie przygnębienia, depresji i bezradności jako nieuniknioną konsekwencję choroby nowotworowej (Quill, Arnold, Platt, 2001). Po drugie, jak już wspomniano, pacjenci z nowotworem cierpią często na szereg objawów somatycznych, określanych mianem neurowegetatywnych, takich jak bezsenność, spowolnienie psychoruchowe, utrata apetytu i energii, osłabienie koncentracji, które są wynikiem choroby podstawowej lub skutkiem ubocznym stosowanego leczenia, a które w znacznym stopniu mogą utrudniać diagnostykę depresji. Kolejnym problemem jest niedostatek właściwych instrumentów screeningowych, służących do wykrywania depresji w opiece paliatywnej. Istnieją prace porównujące różne narzędzia badawcze, jednakże ich wyniki nie są satysfakcjonujące, a często sprzeczne (Loyd-Williams i wsp., 2001, Vignaroli i wsp., 2006, De Haes i wsp., 1990, Dugan, 1998). Biorąc pod uwagę te wszystkie trudności, nie jest zaskakującym fakt, że do roku 2007 zostało przeprowadzonych zaledwie dziesięć randomizowanych badań porównujących lek przeciwdepresyjny z placebo (Pasquini, Biondi, 2007). Być może wynika to z niechęci pacjentów i rodzin do badań z wykorzystaniem placebo. W 2003 roku przeprowadzone zostały dwa randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą. Fisch i wsp. oceniali wpływ fluoksetyny na jakość życia w grupie 163 pacjentów z zaawansowanym nowotworem i objawami depresji w czasie 12 tygodni. W badaniu uzyskano znaczącą statystycznie poprawę w zakresie jakości życia, badaną przy użyciu FACT-G ($p=0,01$), ze szczególnym uwzględnieniem złagodzenia objawów depresyjnych, ocenianych w BZSDS ($p=0,0005$). W kolejnej pracy Morrow i wsp. podjęli próbę oceny

wpływu paroksetyny na uczucie zmęczenia i depresję w grupie 549 pacjentów poddanych chemioterapii. Wyniki uzyskane po 4 cyklach terapii nie pokazały różnic pomiędzy grupą przyjmującą lek a grupą otrzymującą placebo w zakresie nasilenia zmęczenia, natomiast wyraźne różnice zaznaczyły się w nasileniu objawów depresyjnych (CES-D 12.6 paroksetyna *v* 14.9 placebo; $p=0,014$). W następnych latach Musselman i wsp. przeprowadzili badanie oceniające wpływ paroksetyny i desipraminy w porównaniu z placebo na leczenie depresji u kobiet z rakiem piersi. Wyniki okazały się zaskakujące: po 6 tygodniach badania zmiany w globalnej ocenie HAM-D w grupach pacjentek z lekiem i placebo nie wykazały różnic istotnych statystycznie, a efekty uboczne, uniemożliwiające kontynuowanie badania były podobne. Również Razavi i wsp., dużo wcześniej, bo w 1996 roku udowodnili, że fluoksetyna zastosowana w grupie 115 pacjentów z nowotworem w celu złagodzenia objawów depresji oraz lęku, nie wykazała statystycznie istotnej wyższości w porównaniu z placebo. Z kolei Holland i wsp. ocenili fluoksetynę i desipraminę jako dobrze tolerowane i skuteczne w łagodzeniu objawów depresji i lęku, jak również wywierające pozytywny wpływ na jakość życia pacjentek z zaawansowanym nowotworem. Torta i wsp. przedstawili pracę własną, w której pozytywnie ocenili wpływ sertraliny na objawy depresji, lęku oraz jakość życia pacjentów z nowotworem.

Jak wynika z przedstawionych badań nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z chorobą nowotworową, cierpiących z

powodu lęku i depresji. Dalsze próby i badania są niezbędne do ustalenia strategii terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

Pomimo braku heterogennych wyników badań wydaje się uzasadnione aby u pacjentów z objawami depresji, pozostających pod opieką paliatywną, włączać leczenie przeciwdepresyjne, bez względu na oczekiwany okres przeżycia. Według piśmiennictwa nawet chorzy w ostatnich 4-6 tygodniach życia dzięki zastosowanemu leczeniu przeciwdepresyjnemu mogą odczuwać poprawę jakości życia (Maguire, 2000, Martin, Jackson, 2000).

Warto podkreślić, jak ważnym elementem postępowania terapeutycznego w przypadku depresji i lęku u pacjentów pozostających w opiece paliatywnej jest psychoterapia (Sheard, Maguire, 1999, Meyers, Mark, 1995). Istnieje cały wachlarz możliwości psychoterapeutycznych, które można zastosować u poszczególnych pacjentów w zależności od dolegliwości chorego, jego stanu fizycznego i indywidualnych preferencji. Poniższa tabela przedstawia niektóre z nich.

Tabela nr 2

Rodzaje psychoterapii oraz terapii zajęciowej.

RODZAJE PSYCHOTERAPII I TERAPII ZAJĘCIOWEJ
<ul style="list-style-type: none">• Krótką psychoterapia: kognitywno-behawioralna, kognitywno-analityczna, wspierająca, interpersonalna, problem solving
<ul style="list-style-type: none">• Grupy wsparcia
<ul style="list-style-type: none">• Muzykoterapia
<ul style="list-style-type: none">• Aromaterapia
<ul style="list-style-type: none">• Terapia sztuką
<ul style="list-style-type: none">• Techniki relaksacyjne
<ul style="list-style-type: none">• Medytacja
<ul style="list-style-type: none">• Zajęcia ruchowe

Zadaniem psychoterapii jest zmniejszenie emocjonalnego stresu wywołanego przez krytyczną sytuację w jakiej znalazł się chory oraz poprawę umiejętności radzenia sobie w nowych warunkach i rozwiązywania problemów. Ważnym elementem jest wzmacnianie poczucia kontroli nad zmianami zachodzącymi w życiu pacjenta i w otoczeniu oraz poczucia własnej wartości i godności (Miller, Massie, 2006).

Dla pacjentów, którzy osiągnęli terminalny okres choroby nowotworowej duże znaczenie ma również opieka bliskich, zaufanych osób, które dają poczucie bezpieczeństwa i spokoju. W tym czasie istotne jest

skupienie się na kwestiach duchowych i egzystencjalnych oraz umacnianie więzi (Barraclough, 1997). Dla tych pacjentów korzystne może być zastosowanie psychoterapii z modelu egzystencjalnego, który ma za zadanie wzmocnić w nich poczucie własnej godności oraz rozwinąć umiejętność nadawania sensu własnemu życiu (Breitbart, Gibson, Poppito, 2004).

1.4. Jakość życia

Jakość życia (quality of life – QL) jest zjawiskiem wielowymiarowym i jako takie może być definiowana w różnorodny sposób. Powinna być ona określana i mierzona przede wszystkim w sposób indywidualny, w oparciu o styl życia danej jednostki, jej doświadczenia życiowe, nadzieje na przyszłość, marzenia i ambicje. Warto jednak podkreślić, że jakość życia może ulec zmianie w zależności od realnej sytuacji chorego lub jego doświadczeń. W piśmiennictwie odnaleźć można różniące się w charakterystyce opinie poszczególnych autorów, jednakże najogólniej jakość życia można określić jako jednostkowe, zmieniające się w czasie definiowanie życia poprzez nadawanie mu wartości i godności (Gillingham, 1982).

1.4.1. Definicje jakości życia a choroba nowotworowa

Według Światowej Organizacji Zdrowia zdrowie to dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny, a nie tylko brak choroby lub kalectwa (World Health Organization, 1948). W nawiązaniu do tej definicji można podjąć próbę określenia jakości życia jako odczuwanego przez pacjenta efektu, wywieranego przez chorobę na fizyczny, psychiczny i socjalny dobrostan tego pacjenta (Mehul, Cella, 2002).

Celem opieki paliatywnej jest osiągnięcie możliwie najlepszej jakości życia pacjentów i ich rodzin. Według tej definicji opieka paliatywna koncentruje się na chorym, podkreślając wielowymiarowość ludzkiej

jednostki oraz wskazuje na jakość życia jako ostateczny cel (Wytyczne Rekomendacje, 2003). Najnowsza, dynamiczna definicja opieki paliatywnej określa ją jako działanie, które poprawia jakość życia chorych i ich rodzin, stojących wobec problemów związanych z zagrażającą życiu chorobą, poprzez zapobieganie i znoszenie cierpienia dzięki wczesnej identyfikacji oraz bardzo starannej ocenie i leczeniu bólu, jak i innych problemów somatycznych, psychosocjalnych i duchowych (Sepulveda, 2002).

Ciekawą koncepcję jakości życia przedstawił w swoich pracach Calman, opisując ją jako różnicę pomiędzy indywidualnymi oczekiwaniami i nadziejami a aktualną sytuacją i doświadczeniami życiowymi pacjenta. Jakość życia pozostaje w odwrotnej zależności do opisywanej różnicy, im mniejsza rozbieżność między aspiracjami chorego a realną sytuacją w jakiej się znajduje, tym większa jakość jego życia (Calman, 1984).

Ocenę jakości życia najogólniej można przedstawić jako próbę określenia położenia życiowego, dokonywaną w wybranym czasie (De Walden-Gałuszko, 1996). Poprawę jakości życia można uzyskać, odnosząc ją do realnej sytuacji chorego lub oczekiwanego przez niego efektu, dokonując modyfikacji jednego z dwojga. Działania, mające na celu poprawę realnej sytuacji pacjenta, oznaczają nie tylko łagodzenie dolegliwości fizycznych, ale również cierpienia psychicznego i duchowego. Leczenie farmakologiczne i rehabilitacja ma takie samo znaczenie jak wsparcie psychologa, wizyta duchownego czy obecność bliskich i wolontariuszy, którzy skupiają się na potrzebach i problemach pacjenta. Konsekwencją tak kompleksowej opieki jest osiągnięcie przez chorego możliwie najwyższego stopnia zadowolenia z

aktualnej sytuacji w jakiej się znajduje, czyli dobrostanu. Jednocześnie sam chory może modyfikować swoje oczekiwania, dążąc do wyznaczenia realnych celów, w oparciu o wiarygodne informacje o swoim stanie zdrowia i możliwościach leczenia. Dlatego też niezwykle ważnym elementem opieki paliatywnej jest świadome uczestnictwo chorego w procesie leczenia, co zapewnia mu poczucie wolności i kontroli nad własnym życiem.

Choroba i śmierć są i zawsze będą nieodłączną częścią doświadczeń ludzkich. Sposób, w jaki staramy się zidentyfikować i zaspokoić indywidualne potrzeby osoby umierającej oraz rodziny radzącej sobie ze stratą, jest czułym wskaźnikiem dojrzałości społeczeństwa. Ważne jest, aby zaoferować wszystkim chorym optymalny poziom leczenia bólu oraz innych objawów somatycznych w połączeniu ze wsparciem psychologicznym, socjalnym, emocjonalnym i duchowym.

1.4.2. Wymiary jakości życia

Najważniejszym celem opieki paliatywnej jest poprawa jakości życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową poprzez właściwą kontrolę dolegliwości somatycznych, jak również zwrócenie należytej uwagi na potrzeby psychologiczne, socjalne i duchowe pacjenta. Jest to zadanie trudne z uwagi na problemy w zdefiniowaniu i zmierzeniu jakości życia – pojęcia wieloznaczeniowego, zmieniającego się w czasie i subiektywnego (Jocham, Dassen i wsp., 2006).

Pojęcie jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life) wprowadził do literatury Schipper, określając je jako

funkcjonalny efekt choroby i jej leczenia przeżywany przez pacjenta (Schipper, 1990). Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia powinna być rozpatrywana w czterech płaszczyznach: 1) sprawność ruchowa, 2) stan emocjonalny oraz funkcjonowanie psychiczne, 3) sytuacja społeczna i warunki ekonomiczne oraz 4) objawy somatyczne i ich leczenie (Cella, Tulsy, 1990, Schipper, Clinch, Powell, 1990). Pomoc i wsparcie oferowane choremu można określić jako pełne, jeśli dotyczą wszystkich aspektów jego życia.

Sprawność ruchowa określa zdolność pacjenta do samodzielnego zaspokajania podstawowych funkcji fizjologicznych; popularnym narzędziem do określania samoobsługi jest Indeks Karnofsky'ego. Objawy somatyczne oraz stopień ich nasilenia w dużej mierze warunkują funkcjonowanie chorego w zakresie sprawności fizycznej, jak i samopoczucia psychicznego. Istnieją różnorodne narzędzia, służące do oceny stanu somatycznego pacjenta (RSCL, QLQ-C30, ESAS). Stan emocjonalny odzwierciedla stopień akceptacji choroby oraz stosunek pacjenta do obecnej sytuacji życiowej. Może być określany obecnością uczuć negatywnych: lęku, przygnębienia, gniewu lub też pozytywnych emocji: zadowolenia, radości, nadziei. Ważnym elementem jest ocena istniejących zaburzeń funkcji psychicznych – poznania, pamięci, uwagi, świadomości. Najczęściej stosowanymi narzędziami w tej kategorii są Kwestionariusz Stanu Psychicznego (MSQ), Skala Oceny Poznawczej (CAS) oraz Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE). Funkcjonowanie emocjonalne można oceniać przy pomocy Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS) oraz Skali Rotterdamskiej Listy Objawów (RLSC). Funkcjonowanie społeczne opiera się w głównej mierze na

kontaktach międzyludzkich dotyczących zarówno najbliższej rodziny, jak i opiekunów medycznych. Wsparcie emocjonalne udzielane przez otoczenie, sytuacja ekonomiczna oraz warunki bytowe są kluczowymi aspektami. Obszar społeczny oceniany jest metodą STAS oraz Kwestionariuszem Jakości Życia QLQ-C30 (de Walden-Gałaszko, Majkowicz, 2001, de Walden-Gałaszko, Majkowicz, 2000).

Nie istnieje jedna uniwersalna definicja jakości życia, jest to pojęcie różnorodne i wielowymiarowe. W konsekwencji nie zostało dotychczas stworzone idealne narzędzie do oceny jakości życia. Niezależnie jednak od sposobu ujęcia zagadnienia należy pamiętać, że ocena jakości życia może być dokonywana w sposób obiektywny i subiektywny, przy czym najistotniejsza i najbardziej miarodajna jest ta dokonywana przez samego chorego. Istotnym aspektem oceny jakości życia, z uwagi na szczególną sytuację pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, jest jej nieustanna zmienność w czasie, zachodząca pod wpływem czynników zewnętrznych i wewnętrznych, co wymusza konieczność podejmowania wciąż nowych aktywności mających na celu poprawę jakości życia (Kozłowska, 2002).

2. Cel pracy i hipotezy

2.1. Cel pracy

Celem pracy jest próba oceny wpływu mirtazapiny na jakość życia i ból u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz poprawa jakości opieki oferowanej przez zespoły opieki paliatywnej.

W związku z tym poddano analizie zmianę jakości życia w czasie, przed i po wprowadzeniu mirtazapiny, a także wpływ leku na odczuwanie bólu.

2.2. Hipotezy badawcze

1. Lek przeciwdepresyjny (mirtazapina) może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

2. Lek przeciwdepresyjny (mirtazapina) może zmniejszać dolegliwości bólowe, a tym samym wpływać na właściwą kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

3. Osoby badane

Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej z terenu Wielkopolski. Pacjenci włączeni do badania hospitalizowani byli w Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu oraz pozostawali w domach pod opieką Poradni Medycyny Paliatywnej i Hospicjum Domowego.

Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez Terenową Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- wiek powyżej 30 lat,
- występowanie objawów depresyjnych potwierdzonych za pomocą Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS),
- histopatologiczne rozpoznanie choroby nowotworowej,
- przewidywany trzymiesięczny okres przeżycia,
- wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

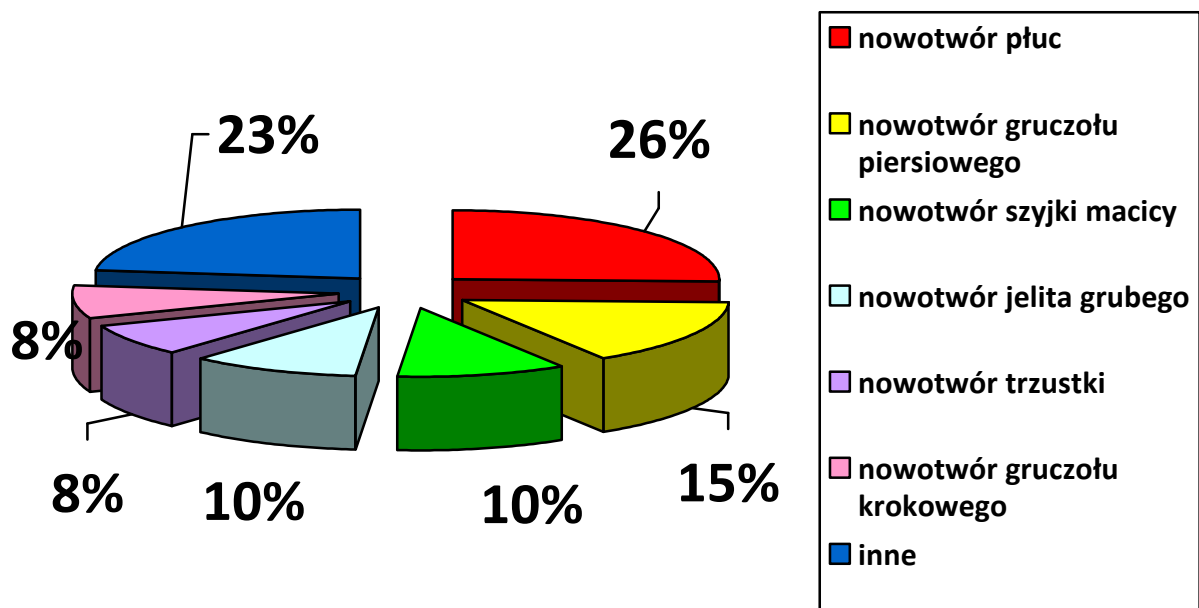
Czynnikami wykluczającymi z badania były:

- trudności z przyjmowaniem leków drogą doustną,
- rozpoznana choroba psychiczna (choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia psychotyczne),
- brak skuteczności leczenia mirtazapiną w wywiadzie.

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Badana grupa obejmowała 39 niespokrewnionych pacjentów: 22 kobiety (56%) i 17 mężczyzn (44%) w wieku od 49 do 86 lat (średnia wieku= 63,59, SD=9,92). Z uwagi na umiejscowienie nowotworu wśród chorych wyróżniono: nowotwory płuc – 10 osób (26%), nowotwory gruczołu piersiowego – 6 osób (15%), nowotwory szyjki macicy – 4 osoby (10%), nowotwory jelita grubego – 4 osoby (10%), nowotwory trzustki – 3 osoby (8%), nowotwory gruczołu krokowego – 3 osoby (8%). U pozostałych 9 pacjentów (23%) występowały nowotwory o różnym umiejscowieniu (krtaiń, nerka, drogi żółciowe, żołądek, język, jajnik, szpiczak mnogi, gruczolakorak z nieznanego miejsca). Lokalizację nowotworów w ujęciu procentowym w grupie badanej przedstawiono na wykresie nr 1.

Wykres. 1. Lokalizacja nowotworów w grupie badanych pacjentów.



4. Metody badań

4.1. Zastosowane skale

4.1.1. Kwestionariusz Stanu Psychicznego (Mental Status Questionnaire – MSQ)

Stworzony w oparciu o test Kahna-Goldfarba-Poolacka (1990) był wstępnym narzędziem badającym zdolność orientowania się przez chorego w otaczającej go rzeczywistości. Złożony z dziesięciu pytań kwestionariusz służył do wykluczenia pacjentów, u których zaburzenia funkcji intelektualnych oraz świadomości uniemożliwiały prawidłowe zrozumienie pytań. Kwestionariusz Stanu Psychicznego jest prostym w użyciu narzędziem, które pozwala na szybką selekcję osób zdolnych do uczestniczenia w badaniu. Liczba dokonanych błędów określa psychiczny stan pacjenta w następujący sposób:

- 0-2 zespół psychoorganiczny otępienny nieobecny lub łagodny
- 3-8 zespół psychoorganiczny umiarkowany
- 9-10 zespół psychoorganiczny ciężki.

Warunkiem włączenia do badania była mniejsza niż dwa liczba błędów popełniona przez pacjenta podczas odpowiadania na pytania zawarte w Kwestionariuszu Stanu Psychicznego.

4.1.2. Szpitalna Skala Lęku i Depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS)

Stworzona przez Zigmonda i Snaith'a skala jest najpowszechniej stosowaną metodą do oceny depresji i lęku. Skala dostosowana do pacjentów cierpiących na różne schorzenia somatyczne, ocenia negatywne emocje w populacji chorych, u których nie stwierdza się choroby psychicznej; wykazuje wpływ choroby na nastrój chorego. Jest krótka, prosta w użyciu, obliczaniu i interpretacji. Składa się z 14 pytań, z których połowa bada poziom lęku, połowa odnosi się do depresji. Odpowiedź na każde z pytań punktuje się od 0-3, w każdej z podskal można uzyskać od 0 do 21 punktów.

Wyodrębnia się następujące kategorie oddzielnie dla skali lęku i depresji:

0 – 7	brak zaburzeń
8 – 10	stany graniczne
11 – 21	potwierdzenie zaburzeń

4.1.3. Kwestionariusz Jakości Życia McGill

Kwestionariusz ten został stworzony specjalnie dla chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, w celu oceny jakości życia w terminalnej fazie choroby. Jego zaletą jest fakt, że nie koncentruje się jedynie na fizycznej sferze życia, lecz obejmuje również stan psychiczny, problemy egzystencjalne oraz wsparcie społeczne. Kwestionariusz zawiera 16 prostych i zrozumiałych pytań, podzielonych na cztery podgrupy: 1) stan

fizyczny – cztery pytania, z których trzy dotyczą konkretnych objawów somatycznych, a jedno ogólnego samopoczucia, 2) stan psychiczny – cztery pytania, 3) sfera egzystencjalna – sześć pytań, 4) wsparcie społeczne – dwa pytania. Dodatkowo jedno pytanie dotyczy ogólnej jakości życia. W badaniu zastosowano skalę dziesięciopunktową, w której osoba badana miała za zadanie wskazać cyfrę od 0-10, najlepiej oddającą odczucia pacjenta w chwili wypełniania kwestionariusza. Przyjęto następujące zasady oceny:

0 punktów	nie dotyczy
1-3 punkty	dotyczy w niewielkim stopniu
4-6 punktów	średnie natężenie danej cechy
7-9 punktów	silne natężenie cechy
10 punktów	maksymalne natężenie cechy

W każdym pytaniu wynik minimalny oznaczał najmniejsze wysycenie dobrostanu w danym zakresie. Wynik maksymalny świadczył o największym dobrostanie w zakresie dotyczącym danego pytania.

4.1.4. Numeryczna Skala Natężenia Bólu

Jest to skala służąca do określania natężenia dolegliwości bólowych, powszechnie stosowana w opiece paliatywnej. Jest szybka, prosta w użyciu oraz interpretacji. Pacjent, przy użyciu cyfr od zera do dziesięciu, określa natężenie bólu w danej chwili, przy czym zero oznacza całkowity brak bólu, dziesięć - największy ból, jaki chory może sobie wyobrazić.

4.1.5. Indeks Karnofsky'ego (KPS)

Indeks Karnofsky'ego został stworzony w celu określenia sprawności fizycznej pacjenta na podstawie oceny metrycznej stopnia samodzielności funkcjonalnej wyrażonej w skali od 0 do 100. Indeks ten może być stosowany jako narzędzie służące do pomiaru jakości życia, oceniające jeden z jej aspektów – sprawność fizyczną. Wyższe wartości uzyskane w badaniu oznaczają lepszą jakość życia. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową wyniki otrzymane w zakresie indeksu Karnofsky'ego często korelują z czasem przeżycia chorych. Na potrzeby badania własnego uproszczono indeks stosując skalę od 0 do 10.

4.2. Stosowany lek – mirtazapina

Mirtazapina jest lekiem przeciwdepresyjnym o noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym mechanizmie działania. Lek jest presynaptycznym antagonistą receptorów alfa₂ i jako taki zwiększa stężenie zarówno serotoniny, jak i noradrenaliny w obrębie odpowiednich synaps. Wywiera również działanie hamujące w odniesieniu do receptorów 5-HT₂ i 5HT-3. Powinowactwo do receptorów cholinergicznym jest niewielkie, słabo blokuje receptory H₁, co uważane jest za podstawę uspokajającego działania mirtazapiny. Lek dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (biodostępność około 50%), osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 2 godzinach. Średni okres półtrwania wynosi 20-40 godzin, maksymalnie 65 godzin. Mirtazapina jest metabolizowana w wątrobie, przy udziale cytochromu P-450 (izoenzymy 2D6, 3A4, 1A2, 2C9). Jest wydalana głównie z moczem oraz częściowo z kałem. Klirens mirtazapiny może się zmniejszyć u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

Do najczęściej występujących objawów ubocznych klinicyści zaliczają: zwiększenie łaknienia oraz masy ciała, senność (zwykle pojawiająca się w ciągu pierwszych tygodni leczenia; w praktyce klinicznej objaw ten można wykorzystać jako efekt pozytywny), ból i zawroty głowy, uogólnione lub miejscowe obrzęki.

Dawka początkowa wynosi 15 – 30 mg, zwykle 15 mg przez pierwsze trzy doby, następnie 30 mg, w razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej 45 mg. Działanie

przeciwdepresyjne leku ujawnia się zwykle po 1 – 2 tygodniach stosowania. Leczenie odpowiednią dawką powinno dać pozytywne rezultaty po 2 – 4 tygodniach. W przypadku braku odpowiedzi klinicznej po 2 - 4 tygodniach przyjmowania dawki maksymalnej, należy stopniowo przerwać leczenie.

4.3. Metody statystyczne

Obliczenia statystyczne przeprowadzone zostały przy użyciu programu STATISTICA oraz arkusza kalkulacyjnego Exel. Każdą z grup informacji opisano za pomocą mierników liczbowych (parametrów). Przy opisie wykorzystano, z uwagi na duże zróżnicowanie danych, parametry pozycyjne. Opis zawiera wartości następujących parametrów: średnia, minimum, maximum, rozstęp, dominanta, kwartale, współczynnik zmienności.

Wyniki otrzymane w trakcie badania testowano pod względem zgodności rozkładu wyników w poszczególnych grupach z rozkładem normalnym. W tym celu przeprowadzono na poziomie istotności 0,05 test Shapiro-Wilka. W wyniku przeprowadzonych testów, w 36 na 99 przypadków stwierdzono brak zgodności rozkładu wyników z rozkładem normalnym.

Konsekwencją przeprowadzonych testów Shapiro-Wilka jest zastosowanie na dalszych etapach analizy testów nieparametrycznych zamiast parametrycznych testów istotności.

Dla każdej grupy dokonano analizę zmian zachodzących pomiędzy pomiarami w: 0 (pomiar 0), 4 (pomiar 1), 8 (pomiar 2) tygodniu badania. W tym celu dla każdej grupy wykonano:

- test Kruskala-Wallisa dla liczby prób > 2 , analizujący zmiany zachodzące jednocześnie dla pomiarów: 0, 1, 2 dla wszystkich pacjentów, dla kobiet oraz dla mężczyzn. Zadaniem przeprowadzonych testów było stwierdzenie czy

między średnimi wartościami pomiarów w pomiarach 0, 1, 2 występują istotne różnice. Testy przeprowadzono na poziomie istotności 0,05.

- testy Manna-Whitneya dla dwóch prób, analizujące zmiany zachodzące pomiędzy pomiarami: 0-1, 1-2, 0-2 dla wszystkich pacjentów, dla kobiet oraz dla mężczyzn. Zadaniem przeprowadzonych testów było stwierdzenie czy pomiędzy średnimi wartościami pomiarów (testowano pomiary parami: 0-1, 1-2, 0-2) występują istotne różnice. Poziom istotności testu (0,05), z uwagi na wykonywanie testów na zasadzie testu wielokrotnego, zmodyfikowano poprawką Bonferroniego w postaci $0,05/3$, czyli wykonywano testy na poziomie istotności 0,1667.

- testy Manna-Whitneya dla dwóch prób, analizujące różnice pomiędzy pomiarami: 0-0, 1-1, 2-2 dla kobiet i mężczyzn. Zadaniem przeprowadzonych testów było stwierdzenie czy pomiędzy średnimi wartościami pomiarów (testowano pomiary odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, pochodzące z tego samego okresu badania) występują istotne różnice. Testy przeprowadzono na poziomie istotności 0,05.

Wyniki dla poszczególnych grup przedstawiono w układzie:

- wartości średnie dla 0 (pomiar 0), 4 (pomiar 1), 8 (pomiar 2) tygodnia badania odpowiednio dla : wszystkich pacjentów (W), kobiet (K) oraz mężczyzn (M)

- wykres wartości średnich

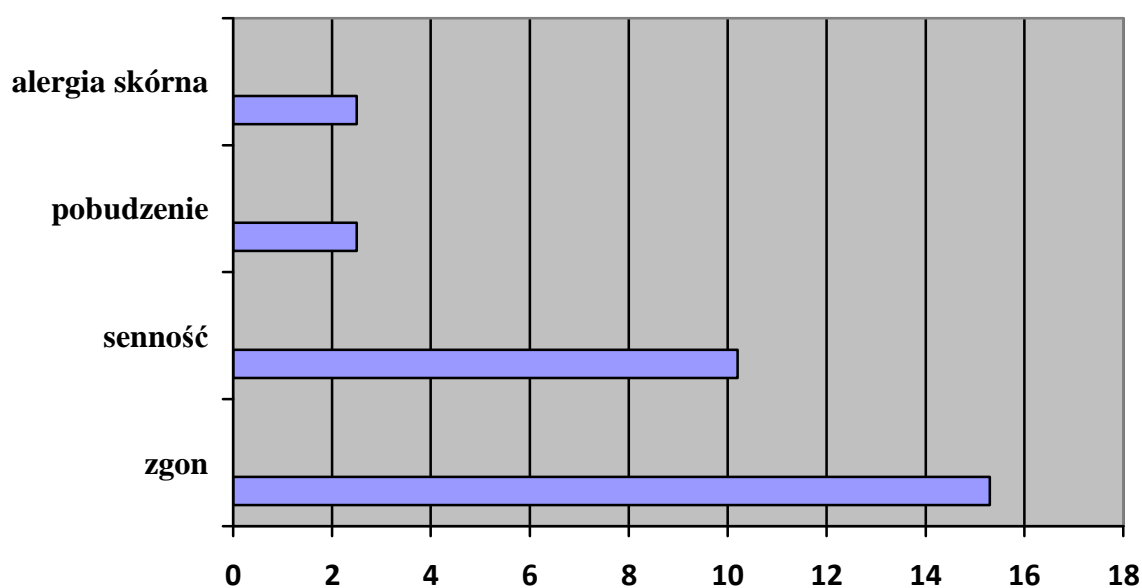
- wynik testu Kruskala-Wallis

- wyniki testów Manna-Whitneya.

5. Wyniki

W badaniu wzięło udział 39 pacjentów: 22 kobiety (56%) oraz 17 mężczyzn (44%). Badanie ukończyło 27 osób (69,2%), natomiast terapia została przerwana u 12 pacjentów (30,7%). Główną przyczyną przerwania badania był zgon chorego spowodowany chorobą podstawową (nowotworową), co miało miejsce w 6 przypadkach (15,3%). Pozostałe powody przerwania terapii były ściśle związane z wystąpieniem objawów ubocznych związanych z przyjmowanym lekiem (mirtazapina): senność (4 osoby = 10,2%), pobudzenie (1 osoba = 2,5%), alergia skórna (1 osoba = 2,5%). Przyczyny przerwania leczenia mirtazapiną w badanej grupie pacjentów przedstawia wykres nr 2.

Wykres nr 2. Przyczyny przerwania terapii w badanej grupie pacjentów.



5.1. Wpływ mirtazapiny na nasilenie objawów depresji i lęku oceniane przy pomocy Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS)

Obecność zaburzeń nastroju w badanej grupie pacjentów oraz stopień ich nasilenia określone były przy pomocy Szpitalnej Skali Lęku i Depresji. Dla precyzyjnej oceny objawów depresyjnych i lękowych wykorzystano oddzielne podskale dla lęku i depresji.

Wyniki uzyskane w badaniu przedstawione zostały kolejno w tabelach nr 3 i 4.

Tabela nr 3. Statystyczne parametry opisowe uzyskane w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS) – podskali depresji przed rozpoczęciem terapii (0) oraz w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania

Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni			
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	
HADS skala depresji	średnia	16,13	11,19	7,30	15,59	10,46	6,22	16,82	11,86	8,18
	mediana	17	11	7	15	11	7	17	11	7
	min.	11	7	3	11	7	5	12	7	3
	max.	21	21	17	21	14	7	21	21	17

W badanej grupie pacjentów najwyższy wynik, wskazujący na najsilniej wyrażone zaburzenia nastroju, wykazane za pomocą wartości średniej w podskali depresji, uzyskano przy włączaniu do badania (tydzień 0) – średnia wyniosła 16,3. W przebiegu badania zauważono malejący trend w zaburzeniach nastroju, ze stopniową jego poprawą. Po ośmiu tygodniach stosowania mirtazapiny stwierdzono dobry efekt terapeutyczny - wartość średniej zmniejszyła się do 7,30 (w skali HADS wynik ≤ 7 wskazuje na brak zaburzeń nastroju).

Tabela nr 4. Statystyczne parametry opisowe uzyskane w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS) – podskali lęku przed rozpoczęciem terapii (0) w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania

	Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
HADS skala lęku	średnia	14,90	8,00	5,35	16,18	8,00	4,89	13,24	8,00	5,73
	mediana	15	8	5	16,5	8	5	13	7,5	5
	min.	11	5	3	11	5	3	11	5	3
	max.	21	15	13	21	11	7	17	15	13

Analiza wyników odnoszących się do podskali lęku skali HADS pozwala stwierdzić, iż najwyższe wartości średnich wystąpiły w 0 tygodniu badania,

osiągając poziom 14,90. Kolejne tygodnie stosowania leku przeciwdepresyjnego umożliwiły złagodzenie objawów lęku i remisję objawów oraz poprawę nastroju o 55,2%.

Z analizy otrzymanych wartości wynika, iż zaburzenia nastroju, występujące w postaci objawów depresyjnych oraz lękowych, po zastosowaniu leku przeciwdepresyjnego mirtazapiny uległy znaczącej poprawie. Rezultaty uzyskane w ciągu ośmiu tygodni badań przedstawiają tabele nr 5 i 6.

Tabela nr 5. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w podskali depresji Skali HADS pod wpływem leku mirtazapiny

HADS-D wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0002	0-0	p=0,1012
1-2	p=0,0001	1-2	p=0,0001	1-2	p=0,0086	1-1	p=0,2484
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	2-2	p=0,1911

Remisja objawów depresyjnych znalazła się na poziomie statystycznej istotności ($p < 0,05$), z czego wnosić można dobrą odpowiedź na zastosowany lek.

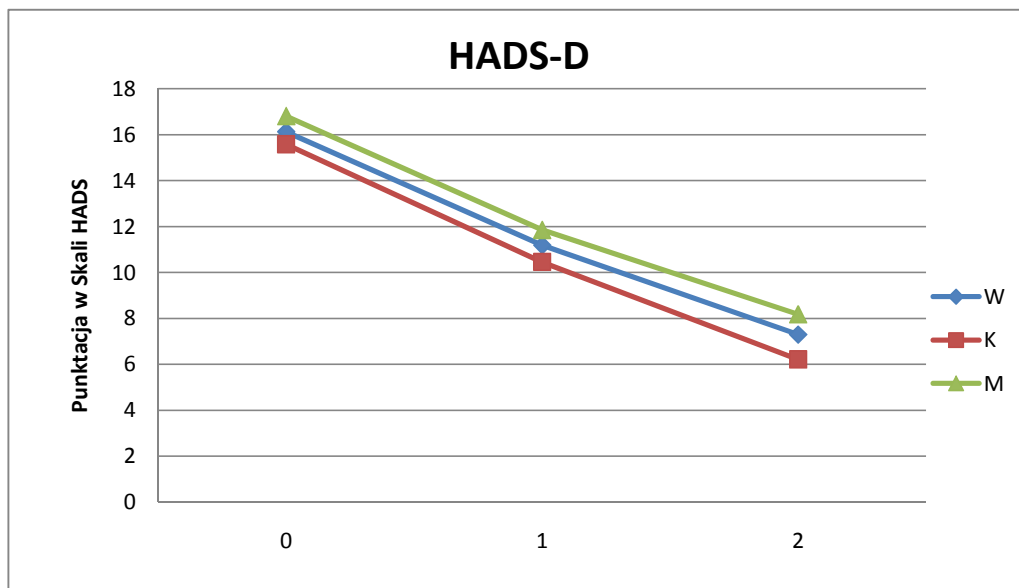
Tabela nr 6. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w podskali lęku Skali HADS pod wpływem leku mirtazapiny

HADS-L wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0001	0-0	p=0,0005
1-2	p=0,0001	1-2	p=0,0001	1-2	p=0,0037	1-1	p=0,3762
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	2-2	p=0,3107

Również zaburzenia lękowe zostały w znaczący sposób złagodzone, uzyskując statystycznie istotną poprawę ($p < 0,05$).

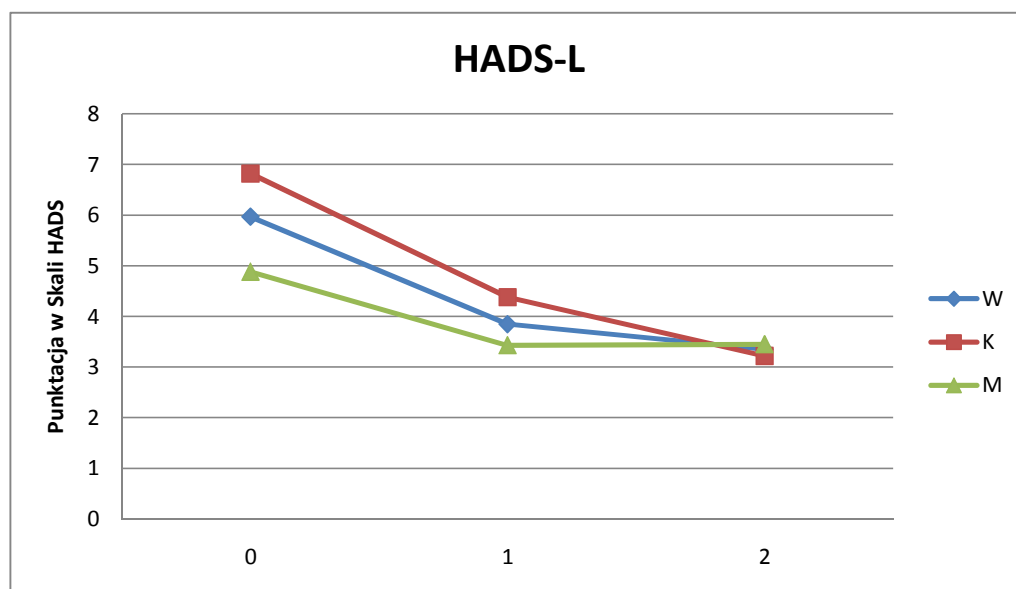
Korzystne tendencje w zmianach nastroju obserwowane w grupie badanych pacjentów zachodzące w czasie trwania terapii ujęto na wykresie nr 3.

Wykres nr 3. Graficzna ilustracja zmian wartości punktowych w Skali HADS podskali depresji zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



Podobnie kształtowały się odczucia pacjentów, odnoszące się do lęku, co obrazuje wykres nr 4.

Wykres nr 4. Graficzna ilustracja zmian wartości punktowych w Skali HADS podskali lęku zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



Na podstawie uzyskanych rezultatów można stwierdzić, że zastosowanie leku przeciwdepresyjnego mirtazapiny pozwala na znaczącą poprawę nastroju u leczonych pacjentów. Zmniejszenie dolegliwości w zakresie objawów depresyjnych jak i lękowych wywarło pozytywny wpływ na ocenę jakości życia przez badanych pacjentów.

5.2. Wpływ terapii mirtazapiną na jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

W celu weryfikacji założonej w niniejszej pracy hipotezy przeprowadzono w badanej grupie pacjentów analizę jakości życia w oparciu o Kwestionariusz Jakości Życia McGill. Poza oceną ogólnej jakości życia, pozwala on na sprecyzowanie funkcjonowania chorego w poszczególnych jej aspektach: somatycznym, psychicznym, duchowym, oraz określenie wsparcia emocjonalnego.

5.2.1. Ogólna jakość życia a efekt leczenia mirtazapiną

Ogólna jakość życia jest pojęciem najszerszym, wyrażającym odczucia pacjenta zarówno wobec własnej osoby jak i otaczającego go świata. W chwili przystąpienia do badania ocena globalnej jakości życia wypadła najmniej korzystnie. Wartość średnia w tygodniu 0 wynosiła 2,46, co należy do wyników o słabym natężeniu cechy (min.=0 – max.=10). W przebiegu badania nastąpiły zmiany w zakresie poszczególnych aspektów jakości życia, pozwalające na uzyskanie poprawy jej wartości ogólnej, która ostatecznie osiągnęła 6,85. Zmiany średnich wartości określających ogólną jakość życia przedstawia tabela nr 7.

Tabela nr 7. Statystyczne parametry opisowe uzyskane w Skali McGill odnoszące się do ogólnej jakości życia przed rozpoczęciem terapii (0) w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania

	Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
McGill ogólna	średnia	2,46	5,26	6,85	2,41	5,54	7,44	2,53	5,00	6,36
	mediana	2	5	7	2,5	6	8	2	5	7
	min.	1	2	2	1	2	6	1	3	2
	max.	5	8	9	5	8	9	5	7	8

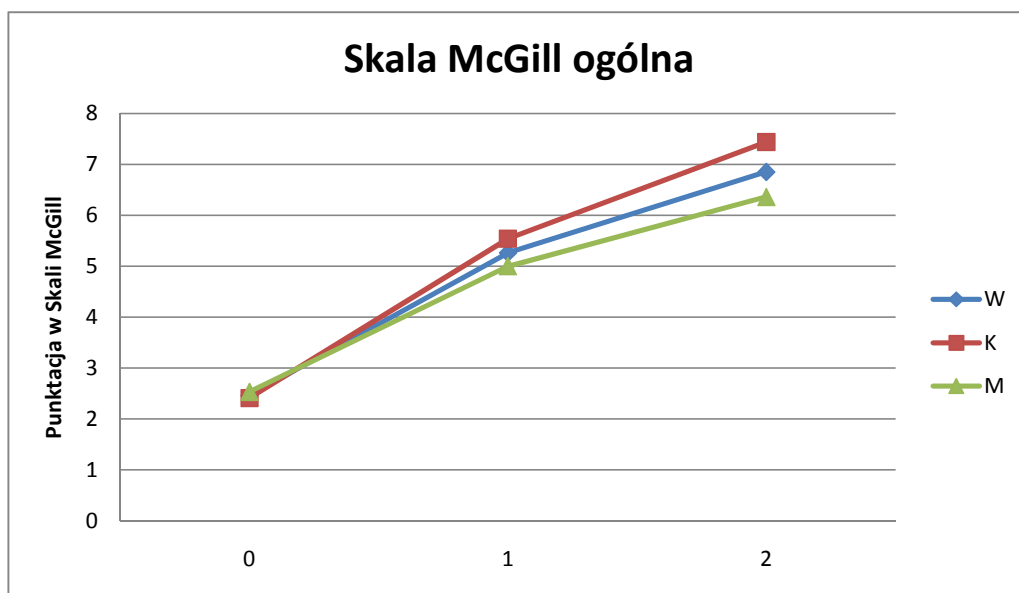
Zastosowanie leku mirtazapiny pozwoliło w ciągu kilku tygodni na korzystne zmiany w ocenie ogólnej jakości życia, dokonywanej przez poddanych badaniu pacjentów. Różnice te okazały się być istotne statystycznie. Różnice w ocenie ogólnej jakości życia, będące efektem terapeutycznym mirtazapiny przedstawia tabela nr 8.

Tabela nr 8. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic w ocenie ogólnej jakości życia pod wpływem mirtazapiny

Skala McGill ogólna - wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0001	0-0	p=0,3406
1-2	p=0,0004	1-2	p=0,0042	1-2	p=0,0164	1-1	p=0,1783
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	2-2	p=0,0918

Kształtowanie się trendów w ogólnej jakości życia jest odzwierciedleniem poprawy odczuwanej przez badanych pacjentów we wszystkich jej aspektach. Uzyskane wyniki pozwoliły na ujęcie korzystnych zmian w postaci wykresu nr 5.

Wykres 5. Graficzna ilustracja zmian ogólnej jakości życia w Skali McGill będących wynikiem włączenia mirtazapiny



5.2.2. Somatyczny aspekt jakości życia a efekt leczenia mirtazapiną

Funkcjonowanie fizyczne pacjentów pozostało nie bez wpływu na jakość ich życia. W początkowej fazie badania średnia wartość w zakresie tego aspektu kształtowała się na poziomie 2,69. Tak niski wynik był konsekwencją szeregu objawów somatycznych, wśród których najważniejsze okazały się: ból (74,3% pacjentów), osłabienie/uczucie zmęczenia (66,6% pacjentów), zaburzenia snu (64,1% pacjentów), brak apetytu (20,5% pacjentów), nudności (17,9% pacjentów). Po upływie ośmiu tygodni średnia wartość jakości życia w podskali stanu somatycznego wyniosła 6,0. W tym czasie dolegliwości somatyczne pozostały bez większych zmian,

dominującymi pozostały: ból, osłabienie, zaburzenia snu, brak apetytu. Różnicę stanowiła siła odczuwania poszczególnych objawów. Poprawę fizycznego samopoczucia badanych pacjentów przedstawia tabela nr 9.

Tabela nr 9. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające somatyczny aspekt jakości życia uzyskane w Skali McGill

	Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
McGill somat.	średnia	2,69	5,00	6,00	2,55	5,08	6,44	2,88	4,93	5,64
	mediana	2	5	6	2	5	7	3	5	6
	min.	1	2	3	1	2	5	2	3	3
	max.	6	8	7	6	8	7	6	7	7

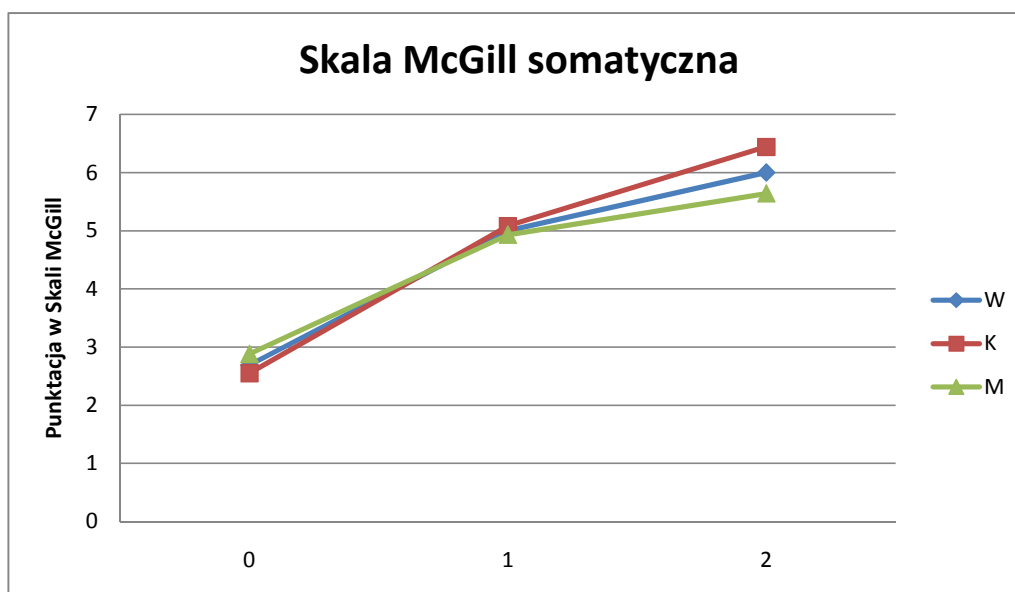
Analiza uzyskanych wyników pozwala stwierdzić, że różnice pomiędzy wartościami początkowymi, opisującymi fizyczny aspekt jakości życia, a wartościami uzyskanymi w końcowym badaniu okazały się być istotne statystycznie. Istotna statystycznie różnice w odniesieniu do samopoczucia somatycznego badanych pacjentów przedstawia tabela nr 10.

Tabela nr 10. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie somatycznym jakości życia

Skala McGill somatyczna - wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0002	0-1	p=0,0001	0-0	p=0,1441
1-2	p=0,0075	1-2	p=0,0244	1-2	p=0,0856	1-1	p=0,4042
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	2-2	p=0,0918

Korzystne zmiany w wymiarze somatycznym jakości życia ilustruje wykres nr 6.

Wykres nr 6. Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie somatycznym jakości życia w Skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



Wydaje się, iż ograniczenia sprawności fizycznej nie wywierały bezpośredniego wpływu na ocenę ogólnego stanu somatycznego. Średnia wartość aktywności fizycznej oceniana za pomocą Indeksu Karnofsky'ego kształtowała się na poziomie 5,86 i nie podlegała większym wahaniom przez cały czas trwania badania, co przedstawia tabela nr 11.

Tabela nr 11. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające wartości aktywności fizycznej w Indeksie Karnofskiego

Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
średnia	5,82	5,89	5,90	5,59	5,69	5,44	6,12	6,07	6,27
mediana	6	6	6	5	6	6	6	6,5	7
min.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
max.	9	8	8	9	7	7	8	8	8

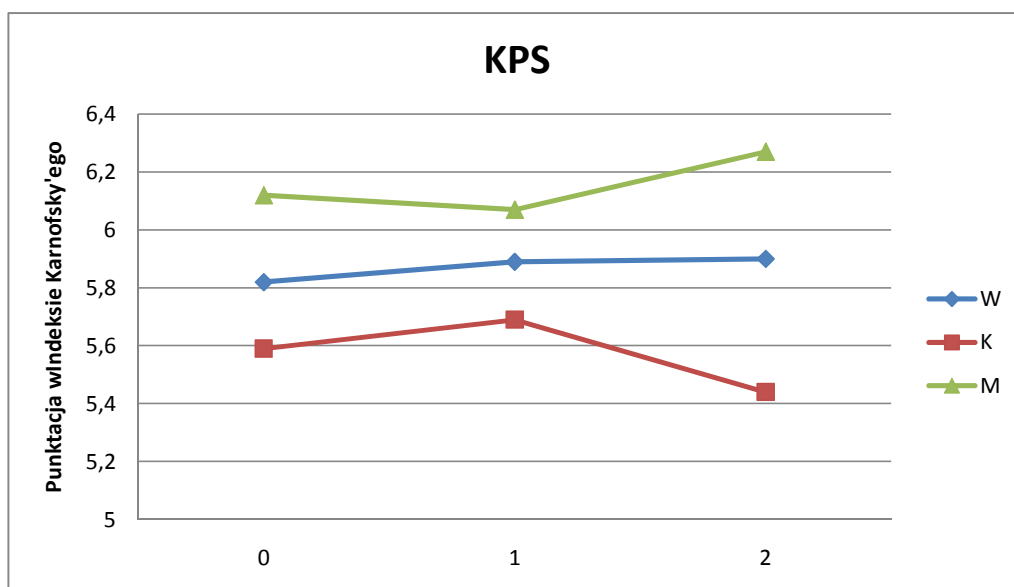
Z uzyskanych danych wynika, że w zakresie aktywności fizycznej nie zachodziły znaczące różnice. Weryfikacja statystyczna nie potwierdziła istotności zaistniałych różnic ($p > 0,05$).

Tabela nr 12. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca brak istotności różnic zaistniałych w zakresie aktywności fizycznej w grupie badanych pacjentów

KPS wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,3921	0-1	p=0,3286	0-1	p=0,4921	0-0	p=0,0939
1-2	p=0,4957	1-2	p=0,2966	1-2	p=0,3713	1-1	p=0,1979
0-2	p=0,3989	0-2	p=0,4567	0-2	p=0,3621	2-2	p=0,0692

Aktywność fizyczna w badanej grupie pacjentów utrzymywała się zatem na względnie stałym poziomie, co przedstawia wykres nr 7.

Wykres nr 7. Graficzna ilustracja przedstawiająca stały trend wartości w zakresie aktywności fizycznej w grupie badanych pacjentów



5.2.3. Psychiczny aspekt jakości życia a efekt leczenia mirtazapiną

W przebiegu badania zaobserwowano tendencję do zmiany natężenia cechy w podskali stanu psychicznego ogólnej jakości życia w skali McGill. Samopoczucie psychiczne pacjentów w czasie ośmiu tygodni trwania badania uległo znaczącej poprawie, co znalazło odzwierciedlenie w wartościach średnich, które z 34,56 zmalały do 17,40. Oznacza to, iż pacjenci po upływie kilku tygodni przyjmowania mirtazapiny, mniej dokuczliwie odczuwali smutek i przygnębienie. Zmniejszyło się też uczucie zdenerwowania i napięcia wewnętrznego, z mniejszą obawą patrzyli w przyszłość. Wartości średnich opisujących zaistniałą poprawę przedstawia tabela nr 13.

Tabela nr 13. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające psychiczny aspekt jakości życia w Skali McGill

	Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
McGill psych.	średnia	34,56	25,70	17,40	35,05	26,00	15,89	33,94	25,43	18,64
	mediana	35	25	17	34,5	26	16	35	25	18
	min.	34,56	25,70	17,40	35,05	26,00	15,89	33,94	25,43	18,64
	max.	34,56	25,70	17,40	35,05	26,00	15,89	33,94	25,43	18,64

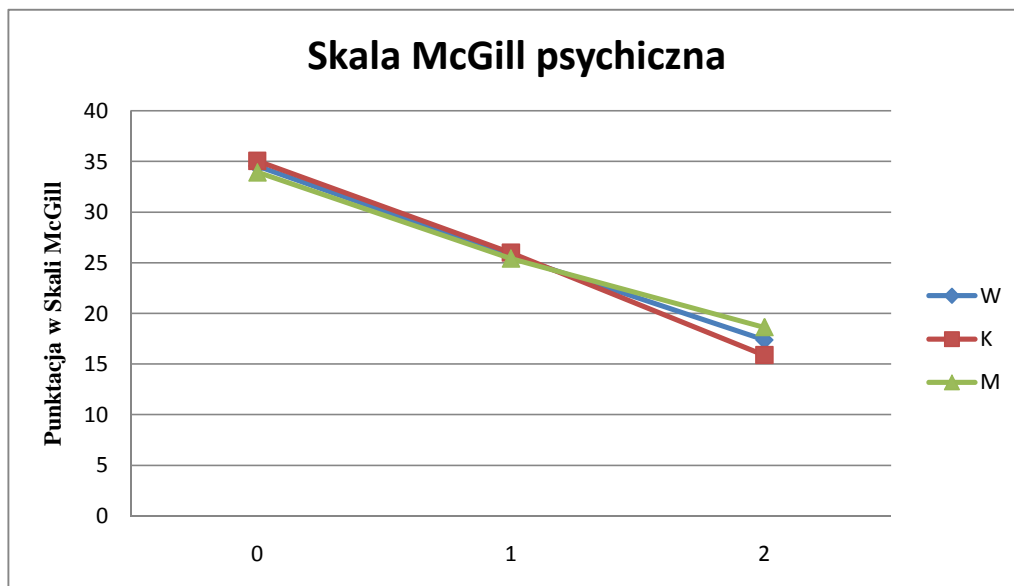
Analiza wyników uzyskanych na podstawie badania aspektu psychicznego jakości życia pozwala stwierdzić, iż różnice pomiędzy rezultatami otrzymanymi po upływie założonego czasu trwania badania są istotne statystycznie. Weryfikacja statystyczna potwierdzająca istotność zaistniałych różnic przedstawiona została w tabeli nr 14.

Tabela nr 14. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie psychicznym jakości życia

Skala McGill psychiczna - wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0003	0-1	p=0,0002	0-0	p=0,4214
1-2	p=0,0001	1-2	p=0,0015	1-2	p=0,0020	1-1	p=0,4230
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0002	2-2	p=0,1911

Wykres nr 8 przedstawiony poniżej wskazuje na korzystne zmiany jakości życia w jej wymiarze psychicznym u pacjentów po zakończeniu terapii mirtazapiną.

Wykres nr 8. Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie psychicznym jakości życia w Skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



5.2.4. Aspekt egzystencjalny jakości życia a efekt terapii mirtazapiną

Na lepszą ocenę ogólnej jakości życia złożyła się również poprawa w zakresie egzystencjalnej sferze życia. Cierpienia w wymiarze duchowym spowodowały niską wyjściową ocenę jakości życia (średnia = 17,56). Spowodowane to było poczuciem bezwartościowości, jakie pacjenci odczuwali wobec własnej osoby i swojego życia, a także utratą sensu i kontroli nad własnym życiem. Jednakże okres ośmiu tygodni stosowania leku przeciwdepresyjnego mirtazapiny pozwolił na znaczną poprawę w zakresie

aspektu egzystencjalnego (średnia = 36,10). Zmiany wartości przedstawiające polepszenie funkcjonowania pacjentów w tym względzie przedstawia tabela nr 15.

Tabela nr 15. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające egzystencjalny aspekt jakości życia w Skali McGill

	Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
McGill egzyst.	średnia	17,56	27,22	36,10	17,14	28,15	39,22	18,12	26,36	33,55
	mediana	17	27	38	17	28	39	16	27	37
	min.	6	10	13	6	19	32	6	10	13
	max.	41	48	49	26	41	49	41	48	49

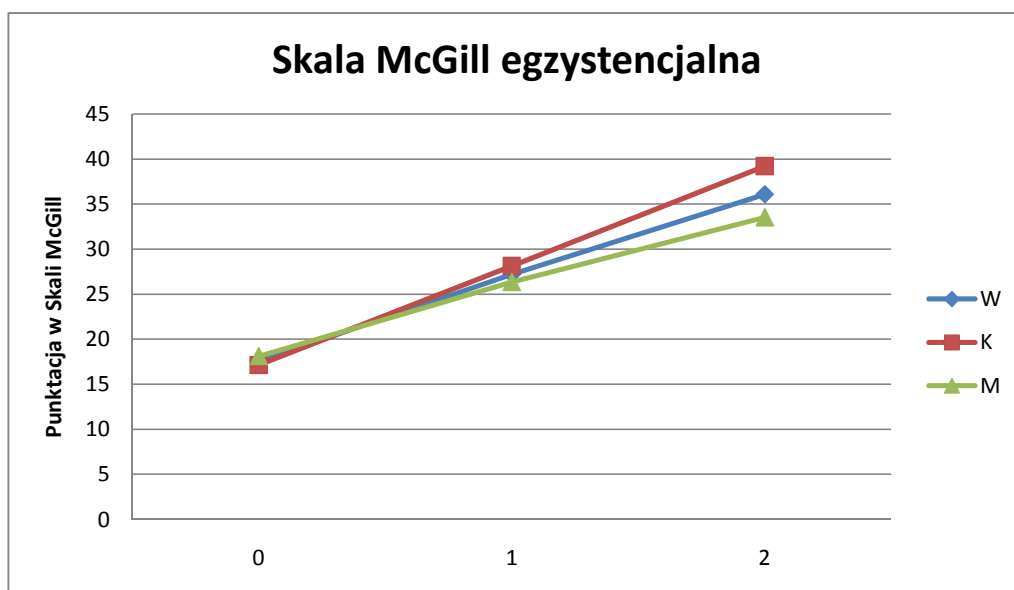
Z analizy powyższych danych wynika, że zmiany w ocenie poczucia wartości życia i realizacji życiowych celów dokonywane przez pacjentów były znaczące. Wykazano, iż różnice te były istotne statystycznie, co przedstawia tabela nr 16.

Tabela nr 16. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie duchowym jakości życia

Skala McGill egzystencjalna - wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0001	0-1	p=0,0003	0-1	p=0,0044	0-0	p=0,4493
1-2	p=0,0002	1-2	p=0,0011	1-2	p=0,0164	1-1	p=0,2562
0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0001	0-2	p=0,0004	2-2	p=0,0553

Tendencje do poprawy w aspekcie egzystencjalnym jakości życia w grupie badanych pacjentów obrazuje wykres nr 9.

Wykres nr 9. Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie duchowym jakości życia w Skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



5.2.5. Terapia mirtazapiną a wsparcie emocjonalne jako aspekt jakości życia

Jak wynika z weryfikacji testów przeprowadzonych w czasie trwania badania, istotnym aspektem jakości życia jest wsparcie społeczne. Emocjonalne wsparcie udzielane pacjentowi przez bliskich oraz personel medyczny ma znaczący wpływ na ocenę jakości życia, czego dowodzą wyniki uzyskane podczas badania. Wartość średnia, określająca wsparcie emocjonalne w tygodniu 0 wyniosła 9,00, podczas gdy wynik końcowy po upływie czasu trwania badania osiągnęła 14,05. Zmiany zachodzące w ocenie wsparcia społecznego przedstawione zostały w tabeli nr 17.

Tabela nr 17. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające aspekt wsparcia społecznego jakości życia w Skali McGill

Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni			
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	
McGill wsparcie społeczne	średnia	9,00	11,70	14,05	9,68	12,08	14,78	8,12	11,36	13,45
	mediana	9	12	14	10	12	16	7	11,5	13
	min.	2	7	5	3	8	10	2	7	5
	max.	18	19	19	18	18	19	16	19	19

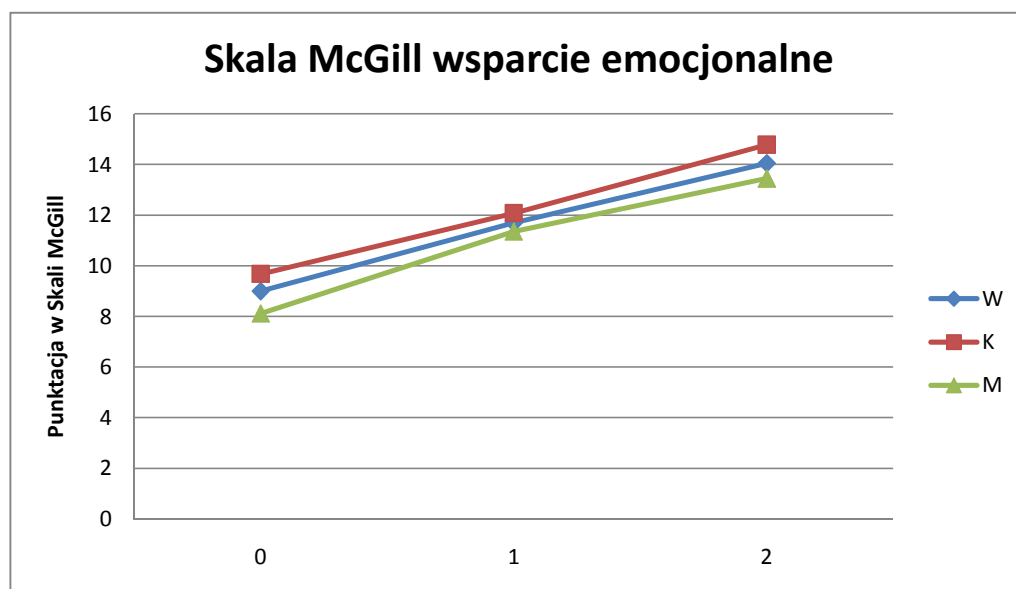
Analiza rezultatów uzyskanych w zakresie wsparcia społecznego w czasie trwania badania pozwala stwierdzić, że zmiany dotyczące tego aspektu jakości życia okazały się istotne statystycznie. Potwierdzeniem tego faktu jest tabela nr 18.

Tabela nr 18. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie wsparcia emocjonalnego jakości życia

Skala McGill wsparcie emocjonalne - wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0015	0-1	p=0,0489	0-1	p=0,0049	0-0	p=0,1286
1-2	p=0,0037	1-2	p=0,0443	1-2	p=0,0133	1-1	p=0,3489
0-2	p=0,0000	0-2	p=0,0015	0-2	p=0,0007	2-2	p=0,02125

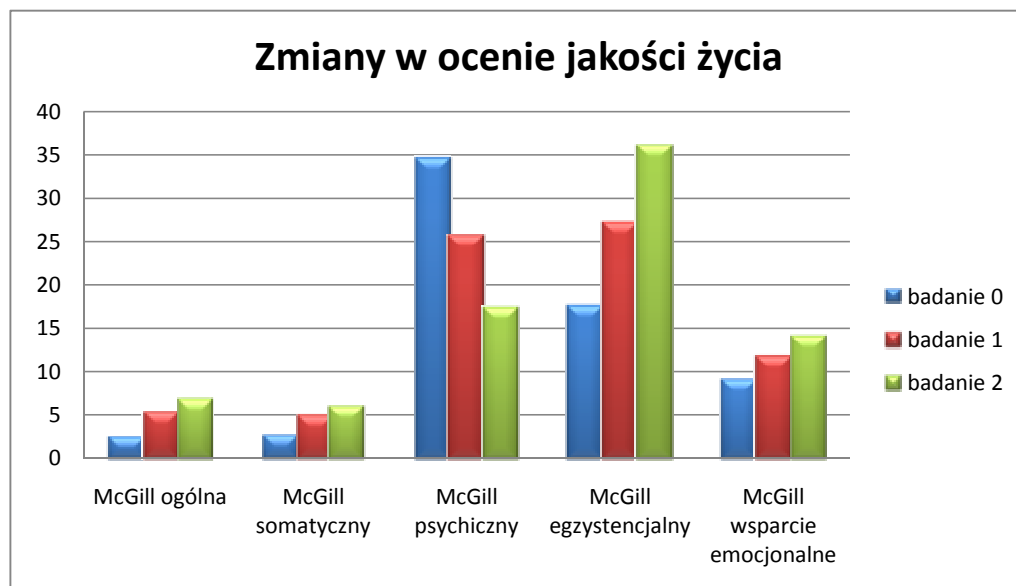
Wykres nr 10 przedstawiony poniżej wskazuje na korzystne zmiany jakości życia w jej wymiarze wsparcia emocjonalnego u pacjentów po zakończeniu terapii mirtazapiną.

Wykres nr 10. Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie wsparcia emocjonalnego jakości życia w Skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny



Wyniki uzyskane w przeprowadzonym badaniu pozwalają stwierdzić znaczącą poprawę w zakresie oceny jakości życia u pacjentów przyjmujących mirtazapinę. Porównanie zmian, jakie zaszły w badanej grupie pacjentów w czasie stosowania leku przeciwdepresyjnego mirtazapiny w ocenie poszczególnych aspektów jakości życia, jak również jej oceny globalnej przedstawione zostało na wykresie nr 11.

Wykres nr 11. Graficzna ilustracja zmian wartości w zakresie oceny poszczególnych aspektów jakości życia oraz jej globalnego wymiaru przed rozpoczęciem terapii (badanie 0), w czwartym (badanie 1) oraz ósmym (badanie 2) tygodniu terapii



Z przedstawionych danych wynika, że podczas ośmiu tygodni stosowania mirtazapiny ocena jakości życia dokonana przez pacjentów przy użyciu Kwestionariusza Jakości Życia McGill, uległa znaczącej poprawie w poszczególnych jej aspektach: somatycznym, psychicznym, egzystencjalnym oraz wsparcia emocjonalnego, co złożyło się na uzyskanie lepszej ogólnej jakości życia w badanej grupie pacjentów.

5.3. Ból a terapia mirtazapiną

W przeprowadzonym badaniu poddano ocenie wpływ leku przeciwdepresyjnego mirtazapiny na występowanie i stopień nasilenia dolegliwości bólowych. Odczuwanie bólu przez pacjenta jest ważnym czynnikiem mającym wpływ na ocenę jakości życia. Ból był jednym z głównych objawów fizycznych, zgłaszanych przez chorych przy weryfikacji stanu somatycznego. Średnia wartość dolegliwości bólowych przedstawiona za pomocą Numerycznej Skali Bólu przy włączeniu do badania wyniosła 5,97. Po zakończeniu przewidywanego czasu badania wartość średniej obniżyła się do 3,35 (wartość min. = 0, wartość max. = 10). Badanie wykazało, że okres ośmiu tygodni stosowania mirtazapiny pozwolił na zmniejszenie odczuwania bólu w grupie badanych pacjentów. Zaobserwowane dane przedstawione zostały w tabeli nr 19.

Tabela nr 19. Statystyczne parametry opisowe przedstawiające odczuwanie bólu w ocenie pacjentów przy użyciu Numerycznej Skali Natężenia Bólu

Parametr	Wszyscy pacjenci			Kobiety			Mężczyźni			
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	
NSNB	średnia	5,97	3,89	3,35	6,82	4,38	3,22	4,88	3,43	3,45
	mediana	7	4	3	7	5	3	7	3	3
	min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	max.	10	8	8	10	7	5	9	8	8

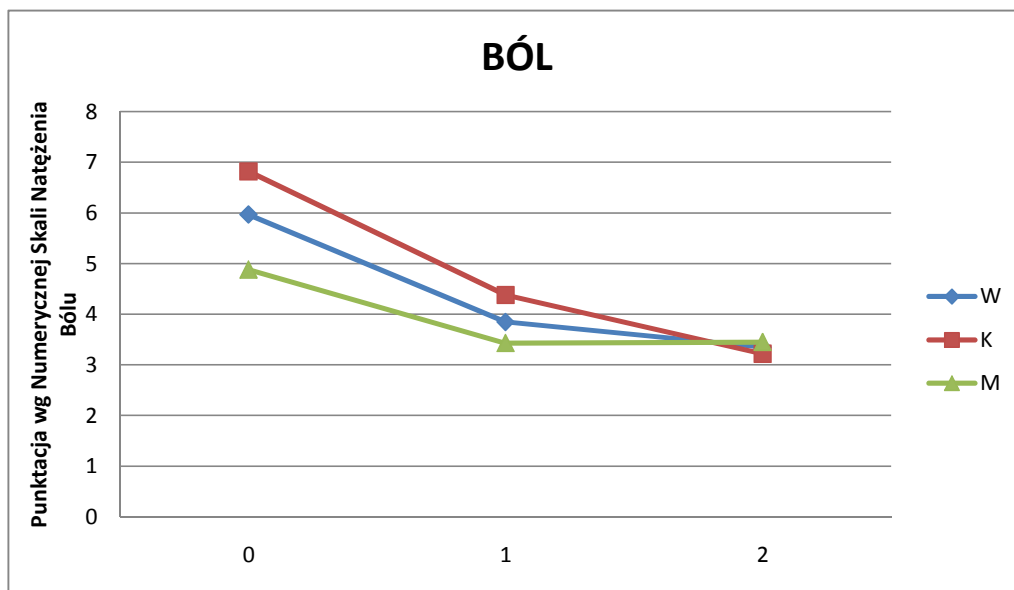
Weryfikacja statystyczna uzyskanych danych wskazuje na istotność różnic w obrębie badanego parametru, co przedstawia tabela nr 20.

Tabela nr 20. Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w ocenie odczuwania bólu

Ból wyniki testów Manna-Whitneya							
Wszyscy pacjenci		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety vs. Mężczyźni	
0-1	p=0,0021	0-1	p=0,0050	0-1	p=0,0951	0-0	p=0,0532
1-2	p=0,2130	1-2	p=0,0804	1-2	p=0,4891	1-1	p=0,2047
0-2	p=0,0009	0-2	p=0,0011	0-2	p=0,1107	2-2	p=0,4247

Korzystne zmiany zachodzące w ocenie odczuwania dolegliwości bólowych w grupie badanych pacjentów przedstawia wykres nr 12.

Wykres nr 12. Graficzna ilustracja zmian wartości w zakresie odczuwania bólu określonego przy pomocy Numerycznej Skali Natężenia Bólu



Z danych uzyskanych podczas przeprowadzonego badania wynika, że ośmiotygodniowa terapia mirtazapiną wywarła pozytywny wpływ na leczenie bólu, umożliwiając zmniejszenie odczuwania bólu w grupie badanych pacjentów, co znalazło swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia.

6. Omówienie Wyników

Celem niniejszej pracy była próba oceny wpływu mirtazapiny na jakość życia i ból u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz poprawa jakości opieki oferowanej przez zespoły opieki paliatywnej. Zgodnie z założonymi hipotezami w pracy analizowano wpływ leku przeciwdepresyjnego - mirtazapiny na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Grupę badaną stanowiło 39 niespokrewnionych pacjentów (22 kobiety i 17 mężczyzn) w wieku od 49 do 86 lat z rozpoznaniem choroby nowotworowej o różnym umiejscowieniu, u których stwierdzono współwystępujące objawy depresyjne oraz objawy lęku. Weryfikację rozpoznania przeprowadzono zgodnie z kryteriami wg europejskiej klasyfikacji chorób ICD-10 oraz na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów. Ocena stanu psychicznego oraz nasilenie objawów depresji przeprowadzano w tygodniu 0 (przed włączeniem leku) oraz odpowiednio w 4 i 8 tygodniu badania, za pomocą następujących skal: Kwestionariusza Stanu Psychicznego (Mental Status Questionnaire – MSQ) oraz Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS). Jakość życia mierzono za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia McGill, natomiast ból za pomocą Numerycznej Skali Natężenia Bólu. Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania otrzymywali przez 8 tygodni trwania badania lek przeciwdepresyjny - mirtazapinę w dawkach 15-30 mg/noc.

Przy weryfikacji założonych hipotez wyodrębniono do dyskusji poszczególne zagadnienia:

a) wpływ mirtazapiny na nasilenie objawów depresji i lęku oraz na jakość życia,

b) wpływ mirtazapiny na zmniejszenie dolegliwości bólowych, a tym samym na właściwą kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

6.1. Wpływ mirtazapiny na nasilenie objawów depresji i lęku oraz jakość życia

W badaniu analizowano efekt działania mirtazapiny oraz związek pomiędzy nasileniem objawów depresji a zastosowanym lekiem, opierając się na wynikach uzyskanych na podstawie Szpitalnej Skali Lęku i Depresji HADS, przeprowadzonej u pacjentów w 0, 4 i 8 tygodniu badania.

Dane otrzymane za pomocą podskali depresji skali HADS w tygodniu 0 i 8, pozwalają na stwierdzenie istotnej statystycznie remisji objawów depresji związanej z przyjmowaniem leku mirtazapiny. Wartość średniej punktacji skali zmniejszyła się z 16,3 w tygodniu 0 do 7,3 w tygodniu 8 (w skali HADS wynik ≤ 7 wskazuje na brak zaburzeń nastroju). Uzyskane wyniki własne są zgodne z dostępnymi w piśmiennictwie danymi na temat leczenia środkami przeciwdepresyjnymi pacjentów z chorobą nowotworową. W 2008 roku Cankurtaran i wsp. (Cankurtaran, Ozalp i wsp., 2008) opublikowali wyniki badań własnych oceniających efektywność mirtazapiny i imipraminy wobec objawów lęku, bezsenności oraz objawów depresyjnych u 53 pacjentów z chorobą nowotworową. Wykazali oni znacząco większą statystycznie skuteczność mirtazapiny w redukcji objawów depresji jak i nasilenia lęku oraz bezsenności w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących imipraminę i osób z grupy kontrolnej w czasie 6 tygodni. Do oceny nasilenia depresji i lęku autorzy pracy zastosowali skalę HADS.

Dotąd przeprowadzono kilka badań, w których mirtazapina wykazała dobrą skuteczność w redukcji objawów depresji u osób z chorobą nowotworową, choć w piśmiennictwie nadal nie ma zbyt wielu pozycji dostarczających danych z zakresu stosowania mirtazapiny u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (Raji, Barnum i wsp., 2007, Theobald, Kirsh i wsp., 2002). Mirtazapina została również zastosowana z dobrym skutkiem u chorych z depresją i współistniejącym otępieniem (Raji, Brady, 2001), czy przewlekłym zespołem bólowym (Freynhagen, Muth-Selbach i wsp., 2006). Istnieją także doniesienia o skuteczności i dobrej tolerancji mirtazapiny u osób starszych z zaburzeniami nastroju (Halikas, 1995).

Rozważania na temat związku pomiędzy poprawą jakości życia a leczeniem mirtazapiną u pacjentów z chorobą nowotworową zostały dokonane w oparciu o Kwestionariusz Jakości Życia McGill, który był oceniany odpowiednio w 0, 4 i 8 tygodniu badania.

Poddając analizie wyniki opisujące ogólną jakość życia, uzyskano istotną statystycznie różnicę w jej ocenie w tygodniu 8 w porównaniu do tygodnia 0 (ze średniej 2,46 w tygodniu 0 - do poziomu 6,85 w 8 tygodniu przyjmowania leku). Otrzymane rezultaty wydają się być związane przede wszystkim ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresji i lęku, czego konsekwencją jest nie tylko lepsze samopoczucie, ale i większa motywacja do walki z chorobą.

Zmiany zachodzące w ocenie somatycznego aspektu jakości życia pod wpływem leczenia mirtazapiną, pozwalają stwierdzić istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami początkowymi, opisującymi fizyczny aspekt

jakości życia, a wartościami uzyskanymi w badaniu w chwili jego zakończenia. Za najbardziej uciążliwe objawy pacjenci uznali: ból, osłabienie, zaburzenia snu, brak apetytu, przy czym objawy te wymieniane były przez chorych przez cały czas trwania badania, zarówno w 0 jak i 8 tygodniu. Należy jednak zwrócić uwagę na znaczącą różnicę w nasileniu odczuwania objawów somatycznych przez pacjentów w poszczególnych tygodniach badania. Pacjenci podkreślali fakt, iż w ostatnim tygodniu badania natężenie w/w objawów było znacząco mniejsze, co wiązać się może z lepszą kondycją psychiczną pacjentów, poprawą jakości ich snu oraz większą energią i chęcią do podejmowania codziennych aktywności.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją badania oceniające wpływ mirtazapiny na ból w różnych chorobach somatycznych takich jak: fibromialgia czy zespół przewlekłego bólu (Samborski, Leżańska-Szpera, Rybakowski, 2004). Badania Freynhagena i wsp. oceniające grupę 594 pacjentów z przewlekłym bólem (trwającym przynajmniej trzy miesiące) i potwierdzoną diagnostycznie depresją, wykazały istotne statystycznie zmniejszenie bólu ($p < 0,0001$), niezależnie od wieku pacjenta i rodzaju bólu, po zastosowaniu mirtazapiny w średniej dawce 34,5 mg/d. Naukowcy uzyskali również w swych wynikach znaczącą poprawę w zakresie zaburzeń snu, drażliwości i uczucia wyczerpania. Autorzy podkreślali także dobrą skuteczność i tolerancję leku. Jednak nadal istnieją tylko nieliczne badania oceniające wpływ mirtazapiny na ból nowotworowy. Theobald i wsp. w 2002 roku przeprowadzili siedmiotygodniowe badanie, uwzględniające 36 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu, ze współwystępującymi objawami depresji. Pacjenci otrzymywali mirtazapinę w

dawkach 15-30 mg/d. Badacze nie zaobserwowali istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników uzyskanych w zastosowanych skalach w tygodniu 0 i 7 w odniesieniu do objawów bólu, lęku i bezsenności. Podkreślano jednak występowanie trendu statystycznego w kierunku poprawy względem wszystkich badanych wymiarów, ocenianych w tym badaniu. Natomiast w odniesieniu do depresji, której nasilenie określano przy użyciu skali ZSDS, zaobserwowano znaczącą poprawę ($p < 0,05$), niezależnie od dawki leku. Znalazło to odzwierciedlenie w istotnie wyższej punktacji uzyskanej w skali FACT-D, opisującej jakość życia. Interesujące wyniki uzyskali również Sung-Wan Kim i wsp.; badaniu poddali grupę 42 pacjentów z nowotworem, stosując mirtazapinę w dawce 15-45 mg/d w czasie 4 tygodni. Dane przedstawione w pracy wskazują na znaczącą poprawę w zakresie odczuwania nudności już od pierwszego dnia badania, przy czym silniejszy efekt działania leku zaznaczył się w grupie pacjentów będących w trakcie chemioterapii ($p < 0,001$) i to niezależnie od jej etapu. Analiza skali C-LSEQ, oceniającej zaburzenia snu wykazała, że całkowita ilość godzin snu nocnego zwiększyła się istotnie (z 3,6 do 6,8 h/d), w tym jakość snu, łatwość zasypiania i zmniejszenie gotowości do wybudzania się miały zasadnicze znaczenie. Ponad połowa pacjentów w badanej grupie (67%) przyjmowała analgetyki z powodu dolegliwości bólowych; po włączeniu mirtazapiny zmniejszenie odczuwania bólu osiągnęło istotność statystyczną, poczynając od pierwszego dnia. Objawy depresji i lęku, zarejestrowane w skali EQ-5D, ulegały znaczącej poprawie z każdą kolejną wizytą. Zmiany w nasileniu bólu były wyraźnie skorelowane z lepszą jakością snu, zmniejszeniem nudności oraz objawów depresji, zaś wszystkie badane cechy pozostawały w związku z

jakością życia, która stopniowo rosła już od pierwszego tygodnia przyjmowania mirtazapiny (Sung-Wan, Il-Seon i wsp., 2008). Istnieją dowody na szczególną przydatność mirtazapiny w zapobieganiu i leczeniu nudności u pacjentów w trakcie chemioterapii oraz w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Tak mirtazapina, jak i olanzapina charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania i zapewniają lepszą dobową kontrolę nudności w porównaniu z ondansetronem i innymi lekami z tej grupy, a mimo to nie są rutynowo stosowane w wymienionych sytuacjach klinicznych. Dodatkowo, co zostało już nadmienione, posiadają działanie przeciwłękowe, poprawiają jakość snu i powodują wzrost apetytu, co jest nie do przecenienia u wyniszczonych nowotworowo pacjentów (Kast, Foley, 2007). Dodatkowo cechują się stosunkowo bezpiecznym profilem, prostym dawkowaniem i niskim ryzykiem interakcji międzylekowej (Davis, Khawam i wsp., 2002).

Przeciwdepresyjne i przeciwłękowe działanie mirtazapiny, jej tolerancję oraz wpływ na jakość życia oceniono w porównaniu z citalopramem w dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym, 8-tygodniowym badaniu, z podwójnie ślepą próbą (Leinonen, Skarstein i wsp., 1999). Oba leki okazały się skuteczne w zakresie redukcji objawów lęku, depresji oraz zaburzeń snu i wywarły pozytywny wpływ na ocenę jakości życia. Oba były również dobrze tolerowane, z niewielką liczbą pacjentów przedwcześnie wykluczonych z badania z powodu efektów ubocznych (dla mirtazapiny były to zwiększony apetyt oraz wzrost masy ciała). Jednakże, mirtazapina charakteryzowała się szybszym i bardziej efektywnym działaniem w odniesieniu do depresji (MADRS), lęku (HAM-A) oraz ilości i jakości snu, co znalazło swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia.

W literaturze istnieje wielu doniesień o zależnościach istniejących pomiędzy depresją a objawami somatycznymi (Zaza, Baine, 2001, Barret, 2006), choć nadal brakuje prac o wpływie lęku odczuwanego przez pacjenta onkologicznego na obecność i nasilenie dolegliwości fizycznych. W 2009 roku So i wsp. przeprowadzili badanie na grupie 215 Chinek, będących w trakcie leczenia raka piersi i stwierdzili, że zdecydowana większość pacjentek cierpiała z powodu zmęczenia i bólu, jednocześnie 21% zgłaszało objawy lęku, a 36% - objawy depresji. Silne wzajemne korelacje pomiędzy lękiem, depresją, zmęczeniem i bólem wskazuje na istnienie zespołu objawów - „symptoms cluster” (So, Marsh i wsp., 2009). Podobne wyniki uzyskali Chen i wsp. opisując dwie grupy pacjentów – z objawami depresji i bez nich - oraz współzależność występowania bezsenności, zmęczenia, bólu i anoreksji w obu grupach. Pacjenci z cechami depresji zgłaszali zdecydowanie większe nasilenie dolegliwości somatycznych, z czego wynika, że istnieje silny związek pomiędzy tymi objawami a depresją (Chen, Chang, 2004).

Z drugiej strony pojawiają się doniesienia o braku wpływu lęku i depresji na dolegliwości fizyczne. Teunissen i wsp. w grupie 79 pacjentów z zaawansowanym nowotworem zastosowali skale HADS, ESAS i pojedyncze pytanie „Czy odczuwasz lęk/depresję?”. 34% chorych odczuwało lęk, 56% zgłaszało depresję, a 29% - lęk i depresję. Spośród objawów somatycznych najczęstsze okazały się: ból, zmęczenie, duszność, nudności i anoreksja, które podczas analizy skali ESAS pozostawały bez związku z objawami lęku i depresji. Jedynie bezsenność i suchość w ustach były wyraźnie zaznaczone w grupie z zaburzeniami nastroju. Autorzy pracy argumentują uzyskane wyniki stopniem zaawansowania choroby nowotworowej (średnia czasu przeżycia =

41 dni), gorszym funkcjonowaniem fizycznym (Indeks Karnofsky'ego – 51%) oraz przyczyną hospitalizacji, której celem było uzyskanie lepszej kontroli objawów somatycznych, w przeciwieństwie do badania poprzedniego, przeprowadzonego przez Chen i wsp., w którym chorzy z większą aktywnością fizyczną (Indeks Karnofsky'ego – 81%) przyjęci zostali w celu kontynuacji chemioterapii, a więc nadal pozostawali w leczeniu (Teunissen, de Graeff, Voest, 2007).

Przytoczone wyżej prace, jak i wyniki badań własnych podkreślają istotny związek pomiędzy stosowaniem mirtazapiny a łagodzeniem dolegliwości bólowych oraz zaburzeń snu u pacjentów z chorobą nowotworową. Wydaje się, że zgłaszane przez pacjentów mniejsze nasilenie objawów somatycznych ma bezpośrednie przełożenie na poprawę jakości życia i bardziej pozytywne nastawienie na kontynuację walki z chorobą.

Oceniając korelacje pomiędzy psychicznym aspektem jakości życia i efektem leczenia mirtazapiną stwierdzono, że samopoczucie psychiczne pacjentów w ciągu ośmiu tygodni trwania badania uległo statystycznie znaczącej poprawie, co znalazło odzwierciedlenie w wartościach średnich, które z 34,56 zmalały do 17,40. Pacjenci mniej dokuczliwie odczuwali smutek i przygnębienie, zmniejszyło się też uczucie zdenerwowania i napięcia wewnętrznego. Otrzymane wyniki są zgodne z rezultatami uzyskanymi w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HADS. Prezentowane wyniki własne są zbieżne z wynikami badania Theobalda i wsp., w którym wykazano znaczącą statystycznie poprawę jakości życia badanej przy pomocy skali FACT-G w 7 tygodniu leczenia mirtazapiną

(Theobald i wsp.2002). W trakcie oceny związku pomiędzy egzystencjalnym aspektem jakości życia i efektem terapii mirtazapiną, wykazano istotną statystycznie poprawę w egzystencjalnej sferze życia pacjentów. Zgłaszane przez pacjentów w tygodniu 0 poczucie bezwartościowości, utraty sensu i kontroli nad własnym życiem (średnia = 17,56) w tygodniu 8 uległo istotnej poprawie (średnia = 36,10).

Oceniając relacje pomiędzy poczuciem emocjonalnego wsparcia a terapią mirtazapiną, wykazano również istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmiany jakości życia w wymiarze wsparcia emocjonalnego u pacjentów po zakończeniu terapii mirtazapiną.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że zaburzone życie socjalne i zawodowe są istotnie skorelowane z objawami depresji, lękiem i bólem u pacjentów z chorobą nowotworową (Aass, Fossa i wsp., 1997). Natomiast Akechi i wsp. wykazali, iż biomedyczne czynniki takie jak stopień zaawansowania choroby, aktywność fizyczna czy też występowanie objawów somatycznych nie były tak znaczącymi determinantami depresji, jak sposoby radzenia sobie ze stresem i wsparcie rodzinne (Akechi, Okuyama i wsp., 2001). W kolejnym badaniu, obejmującym 300 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, wykazano powiązanie objawów depresji i lęku z czynnikami psychosocjalnymi takimi jak: wsparcie społeczne, funkcjonowanie i wzajemne relacje rodzinne oraz umiejętność radzenia sobie z problemami i rozwiązywania konfliktów. Zaburzenia występujące w tych dziedzinach życia były istotnie statystycznie skorelowane z występowaniem objawów depresji i lęku ($p < 0,01$) (Lueboonthavatchai, 2007).

Emocjonalne wsparcie udzielane pacjentowi przez bliskich oraz personel medyczny ma znaczący wpływ na ocenę jakości życia, czego dowodzą wyniki uzyskane podczas badania. Zmniejszenie poczucia smutku i objawów lęku, w wyniku zastosowanego leku, wydaje się związane z większą otwartością pacjentów na udzielaną przez bliskich pomoc, większą chęcią do działania oraz wzmożonym poczuciem sensu walki z chorobą, co z kolei przekłada się na poprawę jakości życia. W dostępnym piśmiennictwie autorzy często zwracali uwagę na korzystny wpływ wsparcia rodziny, bliskich i personelu na przebieg choroby oraz poprawę jakości życia. W jednym z najnowszych doniesień zwrócono uwagę na istotne powiązania pomiędzy występowaniem depresji i lęku a brakiem wsparcia osoby zaufanej w procesie leczenia choroby nowotworowej. Czynnikiem, które nasilały te objawy była nieobecność współmałżonka w szpitalu podczas leczenia ($p < 0,0001$), brak osoby, z którą można podzielić się problemami ($p < 0,0001$), brak wsparcia ze strony psychologa ($p < 0,02$) (Karakoyun-Celik, Garken i wsp., 2010). Trudna sytuacja życiowa i medyczna, w jakiej znajdują się pacjenci w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, odciska piętno również na najbliższych. W 2009 roku badaniem, mającym na celu określenie związku pomiędzy jakością życia, depresją i lękiem, objęto 55 pacjentek z rakiem piersi, pozostających w leczeniu chemioterapią oraz ich mężów. Jak wynika z pracy, 29% pacjentek oraz 5,4% ich mężów cierpiało z powodu depresji, przy czym fizykalne i socjalne funkcjonowanie było znacząco niższe u pacjentek niż u ich mężów. Natomiast ogólna jakość życia, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze oraz wypełnianie ról w obu grupach nie różniły się istotnie (Alacacioglu, Yavuzsen i wsp., 2009).

6.2. Wpływ mirtazapiny na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz na właściwą kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

W nawiązaniu do hipotezy badawczej, iż lek przeciwdepresyjny (mirtazapina) może zmniejszać dolegliwości bólowe a tym samym wpływać na właściwą kontrolę bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, przeprowadzono badanie przy użyciu Numerycznej Skali Natężenia Bólu, oceniającej występowanie oraz natężenie dolegliwości bólowych. Badanie wykazało, że odczuwanie bólu przez pacjentów ulegało zmianie w czasie. Różnica w odczuwaniu bólu w tygodniu 0 *vs* tydzień 8 była istotna statystycznie. Ból jest ważnym czynnikiem mającym wpływ na ocenę jakości życia oraz jest jednym z głównych objawów fizycznych, zgłaszanych przez chorych podczas kontroli lekarskich w trakcie leczenia choroby nowotworowej. Ból może powodować nie tylko pogorszenie funkcjonowania pacjenta, ale i wtórnie powodować lub nasilać występowanie objawów depresyjnych. Taka wzajemna relacja bólu i depresji była w ostatnich latach często poruszana przez badaczy. Lloyd-Williams i wsp. w 2004 roku opublikowali swoje badanie prospektywne na grupie 74 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W badaniu tym autorzy podkreślili ścisły związek występowania nasilonych objawów depresji z bólem i złym fizycznym funkcjonowaniem pacjentów (Lloyd-Williams, Dennis, Taylor, 2004). Warto podkreślić podawaną w piśmiennictwie hipotezę, że leki

przeciwdepresyjne – poprzez efektywne leczenie objawów depresji - mogą w sposób pośredni wpływać na zmniejszenie objawów bólu. Związane jest to z faktem, iż objawy depresyjne oraz inne objawy takie jak zmęczenie, lęk oraz zaburzenia snu mają negatywny wpływ na percepcję bólu. Poprawa w zakresie tych dolegliwości często wiąże się z poprawą odczuwania dolegliwości bólowych (Berney, Stiefel i wsp., 2000). Istnieją doniesienia, które w sposób jednoznaczny wskazują na nasilanie się objawów depresji i lęku pod wpływem określonych czynników. Grupa 167 kobiet z rakiem piersi, z czego 82,6% poddanych zostało mastektomii, przebadano na obecność objawów lęku i depresji przed oraz 18 miesięcy po leczeniu. Z pracy wynika, że po 18 miesiącach 38,4% kobiet wykazywało cechy lęku, zaś 22,2% - depresji, przy czym silnym czynnikiem predykcyjnym lęku był ból, natomiast depresji zarówno ból, jak i zmęczenie (Vahdaninia, Omidvari, Montazeri, 2010). Tak ból nowotworowy, jak i przewlekły ból innego pochodzenia, pozostają w związku z zaburzeniami nastroju i funkcji poznawczych. To obecność bólu i stopień jego nasilenia, bardziej niż natura jego podłoża medycznego, wywierają znaczący wpływ na intensywność objawów depresyjnych (Sist, Florio i wsp., 1998). Skuteczność leków trójpierścieniowych jako analgetyków stosowanych w bólu przewlekłym została udowodniona w wielu badaniach klinicznych (Magni, 1991, Onghena, Van Houdenhove, 1992). Kilka częściowo kontrolowanych badań potwierdziło również tę skuteczność w odniesieniu do pacjentów z nasilonym bólem nowotworowym (Magni, Conlon, Arsie, 1987, Ventafridda, Bianchi, Ripamonti i wsp., 1990). Istnieją również badania uwzględniające leki przeciwdepresyjne nowszej generacji jednak ich wyniki nadal nie są pewne i

wymagają badań replikacyjnych (Hewitt, Portenoy, 1998, Sindrup, Gram i wsp., 1990).

W piśmiennictwie istnieją też doniesienia o braku związku pomiędzy występowaniem dolegliwości bólowych i objawów depresyjnych u pacjentów z chorobą nowotworową. Grassi przeprowadził badania w grupie 86 osób na obecność depresji i jej wpływu na jakość życia pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Jak przewidywano, problemy emocjonalne, takie jak drażliwość, napięcie wewnętrzne i smutek były bardziej nasilone u pacjentów z symptomami depresji, w przeciwieństwie jednak do prac zaprezentowanych powyżej, nie zanotowano wyższego poziomu dolegliwości bólowych ani też wpływu bólu na jakość życia pacjentów z depresją (Grassi, Indelli i wsp., 1996)

Jednym z proponowanych mechanizmów działania analgetycznego leków przeciwdepresyjnych jest hipoteza wzrostu aktywności szlaków przewodzących ból, polegająca na hamowaniu wychwytu zwrotnego monoamin, specyficznej interakcji z innymi receptorami i potencjalizację działania przeciwbólowego stosowanych jednocześnie opioidów (Breitbart, 1998) Badania kliniczne dowodzą, że przeciwbólne działanie leków przeciwdepresyjnych pojawia się przy dawkach mniejszych niż te stosowane w leczeniu depresji, zaś początek ich działania jest szybszy (Bryson, Wilde, 1996).

W większości dotychczas przeprowadzonych badań badacze są zgodni, iż redukcja bólu w chorobach somatycznych, a zwłaszcza w chorobach nowotworowych sprzyja poprawie jakości życia pacjentów, a co za tym idzie

poprawie ich samopoczucia. Dodatkowo zahamowanie negatywnego wpływu objawów depresji i stresu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza ma regulacyjny wpływ na wydzielanie kortyzolu, endogennych opioidów oraz stymulację organizmu do walki poprzez wydzielanie przeciwzapalnych cytokin (np. IL-10) i poprawę jego odporności (Rybakowski, 2010). Już w roku 1995 istniały doniesienia o bezpośrednim związku pomiędzy aktywnością komórek LAK (lymphokine-activated killer cell) a objawami depresji u pacjentek z rakiem piersi. Zmniejszona aktywność komórek LAK korelowała istotnie z obecnością depresji ($p < 0,02$) oraz nasilonymi objawami lęku ($p < 0,05$), w związku z czym komórki LAK uznane zostały za marker depresji, występującej u kobiet z rakiem piersi jeszcze przed operacją (Sachs, Rasonl-Rockenschaub i wsp., 1995).

Przeprowadzone badania własne wskazują na celowość stosowania systematycznych badań u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, objętych opieką paliatywną. Badania te powinny dotyczyć nie tylko objawów somatycznych, lecz również wskaźników pozwalających na ocenę stanu psychicznego, przy użyciu narzędzi łatwych do zastosowania zarówno w warunkach stacjonarnych jak i w domowej opiece paliatywnej. Przykładami takich prostych w użyciu narzędzi są: Kwestionariusz Stanu Psychicznego (MSQ) oraz Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS), które mogą być niezwykle ważnym wskaźnikiem pomocnym w ocenie stosowanej terapii paliatywnej, jak i satysfakcji z jakości świadczonej opieki.

Postępowanie takie należałoby zalecić w opiece paliatywnej jako rutynowe, niezbędne w rozpoznawaniu zaburzeń nastroju oraz określaniu stopnia ich

nasilenia, a w konsekwencji wyodrębnieniu grupy pacjentów z objawami depresji, którzy powinni zostać zakwalifikowani do zastosowania leków przeciwdepresyjnych. Włączenie chorych, pozostających pod opieką paliatywną, do terapii środkami przeciwdepresyjnym stawia przed lekarzami trudne wyzwania uwzględnienia czasu leczenia koniecznego do uzyskania efektu terapeutycznego, co wiąże się z trudnym niejednokrotnie do określenia przewidywanym czasem przeżycia chorego. Świadczą o tym także przedstawione w pracy wyniki badań, które wykazały, że badanie ukończyło 70 % chorych, natomiast u połowy spośród 30% przyczyną przerwania terapii były zgony chorych.

Przedstawione w pracy korzystne efekty zastosowania mirtazapiny wskazują na zasadność stosowania leków przeciwdepresyjnych u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową nawet w schyłkowym okresie życia, co podkreślane jest również przez innych autorów.

Każdorazowo przed wdrożeniem leku przeciwdepresyjnego należy dokonać dokładnej analizy sytuacji chorego, uwzględniając czynniki mogące mieć wpływ na obniżenie nastroju oraz relacje z rodziną i bliskimi.

Czynnikiem mogącym wpływać niekorzystnie na stan psychiczny pacjenta może być „samotność metafizyczna”, jako wyraz bólu egzystencjonalnego, będącego cierpieniem duchowym człowieka w obliczu umierania i śmierci. Chory zamyka się w swoim cierpieniu, poddaje poczuciu wszechogarniającego osamotnienia, odcinając się od bliskich i personelu medycznego. Częstokroć jedyną pociechą w takiej sytuacji jest serdeczna

obecność, która pozostaje poza wszelkim leczeniem farmakologicznym (Ks. Pawlak, 2006 i 2010).

Przedmiotem rozważań pozostaje wybór leku najbardziej skutecznego i w najmniejszym stopniu obciążającego ciężko chorego pacjenta. Dodatkową trudność stanowi fakt przyjmowania przez pacjenta wielu leków koniecznych do uśmierzenia uciążliwych objawów, w tym silnych środków opioidowych, mogących zwiększać ryzyko wystąpienia objawów ubocznych.

Nową, ciekawą propozycją do walki ze zmęczeniem, charakterystycznym dla zaawansowanego stadium choroby nowotworowej jest metylfenidat (Ritalin®). Jest to lek z grupy środków psychostymulujących, pochodna amfetaminy, od lat z powodzeniem stosowany w wielu ośrodkach na świecie (Breitbart, Alici, 2010, Peuckmann, Elsner i wsp., 2010). W kolejnych 19 kontrolowanych badaniach potwierdzono jego skuteczność i dobrą tolerancję, choć należy podkreślić, że badane grupy nie miały zbyt dużej liczebności, a ich jakość metodologiczna była ograniczona. Co więcej, metylfenidat okazał się efektywny nie tylko w leczeniu zmęczenia i apatii, ale również w łagodzeniu objawów depresji u starszych pacjentów z poważnym schorzeniem i pacjentów otrzymujących opiekę paliatywną (Hardy, 2009). Dla zidentyfikowania skutecznej i bezpiecznej dawki metylfenidatu przeprowadzono w ostatnim czasie badanie na grupie pacjentów z zaawansowanym nowotworem, z wynikiem 4 i więcej na dziesięciopunktowej skali zmęczenia. Każdy z pacjentów otrzymał dawkę 5 - 15mg/dobę dwa razy dziennie w trydniowych odstępach. W dzienniczkach chorzy odnotowywali poziom zmęczenia, objawów

depresyjnych oraz toksyczności leku. U wszystkich pacjentów zauważono szybką poprawę w zakresie objawów zmęczenia i depresji, żaden pacjent nie przerwał badania z uwagi na objawy uboczne leku, zaś skuteczną dawką okazała się: 5 mg dwa razy na dobę (Hardy, Carmont i wsp., 2010). Jak każdy lek również metylfenidat może powodować szereg efektów ubocznych takich jak: pobudzenie, bezsenność, suchość w ustach, nudności, drżenia, anoreksja, bóle głowy, kołatania serca i wymioty, niemniej przeprowadzone badania wykazują jego dobrą tolerancję i niezaprzeczalną skuteczność w łagodzeniu objawów depresji i zmęczenia u pacjentów z zaawansowanym nowotworem (Lasheen, Walsh i wsp., 2010).

6.3. Trudności w realizacji badań własnych

Pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową, objęci opieką paliatywną, stanowią bardzo szczególną grupę chorych. Są to chorzy u kresu swojego życia, nic więc zaskakującego w tym, że nie są przychylnie nastawieni do uczestniczenia w badaniu naukowym, co do celowości którego nie są przekonani, i w którego efektywność i wymierne korzyści dla własnej osoby mogą wątpić. Również rodziny i bliscy są nastawieni sceptycznie do tego typu działań, nie dopuszczając do kontaktu z chorym. Bywa, że cierpienia natury psychicznej, objawiające się obniżeniem nastroju, depresją czy lękiem nie są przez pacjenta uświadomione, a pytania dotyczące tej sfery życia – krępujące i niechciane. Pacjenci boją się naznaczenia kolejną poważną chorobą, zaś choroba psychiczna jest nadal, obok nowotworowej, najbardziej stygmatyzującą w naszym społeczeństwie.

Niniejsza praca obarczona jest kilkoma trudnościami w jej realizacji, które mogły wywierać wpływ na wyniki. Podczas kwalifikacji pacjentów do badania konieczny była dobór chorych, umożliwiający wyodrębnienie grupy bez zaburzeń funkcji poznawczych, które wykluczały właściwe wypełnienie kwestionariuszy badań. W ten sposób pacjenci w ciężkim stanie, którzy prawdopodobnie również doświadczali zaburzeń nastroju, zostali pominięci w badaniu. Przewidziany w założeniach ośmiotygodniowy czas trwania badania nie daje pełnego wglądu w sytuację chorego i nie pozwala na dalszą obserwację przebiegu reakcji depresyjnej i jej wpływu na jakość życia oraz skuteczności wdrożonego leczenia. Wybór zastosowanego leku został

uzgodniony w porozumieniu z lekarzem specjalistą psychiatrii, w oparciu o jego względnie bezpieczny profil i w niewielkim stopniu wyrażone efekty uboczne, a także stosunkowo szybki początek działania, co było niezwykle istotne biorąc pod uwagę szczególne wymagania badanej grupy. Odnosił się w głównej mierze do pacjentów z hiperaktywnym zespołem depresyjnym, przebiegającym ze znacznego stopnia lękiem i napięciem wewnętrznym. Pacjenci, u których rozróżnić można zespół depresyjny hipoaktywny, charakteryzujący się spowolnieniem psychoruchowym, trudnościami w podjęciu wysiłku oraz nasilonym zmęczeniem, być może skorzystałoby bardziej na zastosowaniu innego spośród szerokiego wachlarza leków przeciwdepresyjnych (de Walden-Gałuszko, 2003). Badana grupa cechuje się niewielką liczebnością i jako taka nie może stanowić grupy reprezentatywnej dla danego zagadnienia, a uzyskane wyniki wymagają dalszych badań i potwierdzenia na większej populacji.

Niniejsza praca wskazuje na konieczność przeprowadzania badań przesiewowych pod kątem występowania zaburzeń nastroju u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, w celu ich właściwego diagnozowania i wdrożenia szybkiego leczenia, co znalazłoby odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych oraz jakości stosowanej opieki paliatywnej.

7. Wnioski

1. Mirtazapina okazała się skuteczna w leczeniu objawów lęku i depresji w badanej grupie pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.
2. Mirtazapina wspomaga działanie leków przeciwbólowych, umożliwiając lepszą kontrolę bólu u pacjentów z objawami lęku i depresji.
3. Mirtazapina okazała się skuteczna w łagodzeniu zaburzeń snu w badanej grupie pacjentów z objawami lęku i depresji.
4. Mirtazapina wywarła pozytywny wpływ na ocenę ogólnej jakości życia w badanej grupie pacjentów.
5. Statystycznie istotną różnicę, która wskazywała na efektywność mirtazapiny, stwierdzono w odniesieniu do poszczególnych aspektów jakości życia – somatycznego, psychicznego i egzystencjalnego, a także w aspekcie wsparcia emocjonalnego.
6. Pozytywny wpływ mirtazapiny stwierdzono w badanej grupie pacjentów niezależnie od wieku, płci i lokalizacji nowotworu.
7. Istnieje konieczność systematycznych badań przesiewowych w odniesieniu do zaburzeń nastroju u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, w celu ich skutecznego diagnozowania i szybkiego leczenia, co może poprawić jakość życia chorych objętych opieką paliatywną oraz jakość opieki paliatywnej.

8. Streszczenie

Celem niniejszej pracy była próba oceny wpływu mirtazapiny na jakość życia i ból u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz poprawa jakości opieki oferowanej przez zespoły opieki paliatywnej. Zgodnie z założonymi hipotezami w pracy analizowano wpływ leku przeciwdepresyjnego - mirtazapiny na poprawę jakości życia oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Grupę badaną stanowiło 39 niespokrewnionych pacjentów (22 kobiety i 17 mężczyzn) w wieku od 49 do 86 lat z rozpoznaniem choroby nowotworowej o różnym umiejscowieniu, u których stwierdzono współwystępujące objawy depresyjne oraz objawy lęku. Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej z terenu Wielkopolski. Pacjenci włączeni do badania hospitalizowani byli w Klinice Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu oraz pozostawali w domach pod opieką Poradni Medycyny Paliatywnej i Hospicjum Domowego.

Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez Terenową Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Weryfikację rozpoznania przeprowadzono zgodnie z kryteriami wg europejskiej klasyfikacji chorób ICD-10 oraz na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów. Ocenę stanu psychicznego oraz nasilenie objawów depresji przeprowadzano w tygodniu 0 (przed włączeniem leku) oraz

odpowiednio w 4 i 8 tygodniu badania, za pomocą następujących skal: Kwestionariusza Stanu Psychicznego (Mental Status Questionnaire – MSQ) i Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS). Jakość życia mierzono za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia McGill, natomiast ból za pomocą Numerycznej Skali Natężenia Bólu. Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania otrzymywali przez 8 tygodni trwania badania lek przeciwdepresyjny - mirtazapinę w dawkach 15-30 mg/noc.

Uzyskane dane zostały poddane analizie statystycznej. Obliczenia statystyczne przeprowadzone zostały przy użyciu programu STATISTICA oraz arkusza kalkulacyjnego Exel. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki uzyskane w pracy potwierdzają hipotezę stawianą na początku badania, która zakładała, że mirtazapina może wywierać pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, jak również łagodzi dolegliwości bólowe przez co umożliwia właściwą kontrolę bólu.

W przypadku analizy związku pomiędzy mirtazapiną a nasileniem objawów depresji i lęku, potwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie tych objawów.

W analizie związku pomiędzy mirtazapiną a jakością życia pacjentów, potwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie ogólnej jakości życia, jak również w poszczególnych jej aspektach: somatycznym, psychologicznym, duchowym oraz wsparcia emocjonalnego.

W odniesieniu do dolegliwości bólowych stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie odczuwania nasilenia bólu, co w dużej mierze ułatwiło właściwą jego kontrolę.

Pozytywny wpływ mirtazapiny stwierdzono u pacjentów niezależnie od wieku, płci i lokalizacji nowotworu.

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających wpływ leków przeciwdepresyjnych na jakość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Wskazuje to na zasadność systematycznych badań przesiewowych w odniesieniu do zaburzeń nastroju u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, w celu ich skutecznego diagnozowania i szybkiego leczenia, co może poprawić jakość opieki paliatywnej.

9. Summary

The purpose of this study was to evaluate the influence of mirtazapine on the quality of life patients with advanced cancer and to improve the quality of palliative care. According to the hypothesis, this study keeps a register of the influence of antidepressive drug for the improvement in patients' quality of life and pain.

The group of tested people involved 39 unrelated patients (22 women and 17 men) in age from 49 to 86. All patients had cancer of different vitals and were depressed with also the symptoms of fear. Patients came from polish population from Wielkopolska region and were hospitalized in the Department of Palliative Medicine of University of Medical Sciences in Poznan and were staying at home under care of Palliative Medicine Clinic and Home Care Hospice. All patients provided written consent to participate in this examination. The protocol of the examination was accepted by local ethics committee.

Verification of recognition was made according to the European classification of diseases ICD-10 and according to the patient's medical documentation. The evaluation of psychic condition of patients was tested in week 0 (before applying the medicine) also in weeks 4 and 8 using following scales: Mental Status Questionnaire - MSQ and Hospital Anxiety Depression Scale - HADS. The quality of life was measured by McGill Quality of Life Questionnaire, the pain was tested with Numeric Pain Scale. Patients, who

were qualified to the test, had to apply mirtazapine in dose 15-30 mg every night for 8 weeks. Achieved data were subject to statistical analysis. Statistical calculations were made with the usage of programme STATISTICA and Excel. The accepted level was $p < 0,05$.

The results achieved during the study validate the assumptions that mirtazapine imposes a good influence for the quality of cancer patients' life, and also assuages their pain which helps to control the level of pain.

The results indicate a statistically significant increase in scores after mirtazapine therapy in global quality of life, as well as in physical, psychological, existential and social support aspects of quality of life.

The results shows a statistically significant effect on improving of pain and pain control.

The beneficial influence of mirtazapine was ascertained irrespective of age, gender and localisation of tumor.

There are only a few studies elevating the influence of antidepressive drugs on the quality of life of cancer patients.

It indicate on legitimacy of systematic screening research with reference to disturbances of moods at patients with advanced tumor disease, for their forceful diagnosing and fast treatment, that can correct quality of offered palliative care.

10. Piśmiennictwo

1. Aass N, Fossa SD, Dahl AA, Moe TJ. Prevalence of anxiety and depression in cancer patients seen at the Norwegian Radium Hospital. *Eur.J.Cancer* 1997; 33: 1597-1604
2. Akechi T, Okuyama T, Jmoyo S, Yamanaki S, Uchitomi Y. Biomedical and psychosocial determinants of psychiatric morbidity among postoperative ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 195-202
3. Alacacioglu A, Yavuzsen T, Dirioz M, Yilmaz U. Quality of life, anxiety and depression in Turkish breast cancer patients and in their husbands. *Med. Oncol* 2009; 26: 415-9
4. Aleksander PJ, Dinesh N, Vidyasagar MS. Psychiatric morbidity among cancer patient and its relationship with awareness of illness and expectations about treatment outcome. *Acta Oncol.*1993; 32: 623-6
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. Washington: APA 1994
6. Barraclough J. ABC of palliative care: Depression, anxiety and confusion. *BMJ.* 1997; 315: 1365-1368
7. Barret MM. Does it hurts to know the worst? Psychological morbidity, information preferences and understanding of prognosis in patients with advanced cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 44-55
8. Belschner W. Die Skala Transpersonales Vetrtrauen. *Manual Transpersonele Arbeitpapiere*,3,AE Gesundheits- Und Klin.Psychiatr.Univ. Oldenburg 1998

9. Berney A, Stiefel F, Mazzocato C, Buclin T. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. *Support Care Cancer* 2000; 8: 278-286
10. Bilikiewicz A *Psychiatria*. Urban & Partner Wrocław 2002
11. Block S. Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann.Intern.Med.* 2000; 132: 209-218
12. Breitbart B Psychotropic adjuvant analgesics for pain in cancer and AIDS. *Psychooncology* 1998; 7: 333-345
13. Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 933-42
14. Breitbart W, Gibson C, Poppito S et al. Psychotherapeutic interventions at end of life: a focus on meaning and spirituality. *Can. J. Psychol.* 2004; 49: 366-372
15. Brugha T. Depression in the terminally ill. *Br J.Hosp.Med.* 1993; 50: 175-181
16. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459-476
17. Calman KC. Quality of life in cancer patients – an hypothesis. *Journal of Medical Ethics.* 1984; 10: 124-127
18. Cancurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Cancer Care* 2008; 13
19. Casey P. Depression in the dying disorder or distress. *Progress in Palliative Care* 1994; 2: 1-3

20. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology* 1990; 4: 29-38
21. Chen ML, Chang HK. Physical symptom profile of depressed and nondepressed patients with cancer. *Palliat Med* 2004; 18: 712-18
22. Chen M-L, Chang H-K. Physical symptoms profiles of depressed and nondepressed patients with cancer. *Palliative Med.* 2004; 18: 712-18
23. Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. *J. Palliative Care* 1994; 10: 57-70
24. Chochinov HM, Wilson HG, Enns M et al. Desire for death in the terminally ill. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 1185-1191
25. Davies ADM, Davies C, Delpe MC. Depression and anxiety in patients undergoing diagnostics investigations for head and neck cancers. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 491-3
26. Davis M, Khawam E, Pozuelo L, Lagman R. Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2002; 2: 365-376
27. De Haes F et al. Measuring psychological distress in cancer patients: structure of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990; 62: 1034-38
28. de Walden-Gałuszko K Zespół depresyjny u chorych w stanie terminalnym. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 87-91
29. de Walden-Gałuszko K, Majkowicz M. Model oceny jakości opieki paliatywnej realizowanej w warunkach stacjonarnych, Gdańsk 2001
30. de Walden-Gałuszko K, Majkowicz M. Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce, Gdańsk 2000

31. De Walden-Gałaszko K. Jakość życia w chorobie nowotworowej. 1994
32. De Walden-Gałaszko K. U kresu. Opieka psychopaliatywna, czyli jak pomóc choremu, rodzinie i personelowi medycznemu środkami psychologicznymi. 1996
33. Dean C, Surtees P. Do psychological factors predict survival in breast cancer? *J. of Psychosomatic Research* 1989; 33: 561-569
34. Doyle D, Hanks G, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 1998
35. Dugan W. Use of the Zung Self-Rating Depression Scale in cancer patients: feasibility as a screening tool. *Psychooncology* 1998; 7: 483-93
36. Easley L. *Firmament of Time*. London:Gollancz 1961: 113
37. Evans RL, Connis RT. Comparison of brief group therapies for depressed cancer patients receiving radiation treatment. *Public Health Rep* 1995; 110: 306-311
38. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, et al. A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 2005; 29: 224-237
39. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, et al. A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J. Pain Symptom Manage* 2005; 29: 224-237
40. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for cancer pain. *Palliative Med*. 2005; 19: 466-76

41. Fallow LJ, Hall A, Magiure GP, Baum M. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside of a clinical trial. *BMJ* 1990; 301: 575-80
42. Frasci I, Litin EM, Pearson JS. Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiatry* 1967; 123: 1553-62
43. Freynhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P, Stevens MF, Zacharowski K, Tolle TR. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 257-264
44. Gillingham FJ. The quality of life. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1982; 52: 453-460
45. Grassi L, Indelli M, Marzola M, Maestri A, Santini A, Piva E, Boccalon M. Depressive Symptoms and Quality of Life in Home-Care-Assisted Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1996; 12: 300-307
46. Halikas JA. Mirtazapine versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 125-133
47. Hardy JR, Carmont SA, O'Shea A, Vora R, Schluter P, Nikles CJ, Mitchell GK. Pilot study to determine the optimal dose of methylphenidate for an n-of-1 trial for fatigue in patients with cancer. *J Palliat Med* 2010; 13: 1193-7
48. Hardy SE. Methylphenidate for treatment of depressive symptoms including fatigue and apathy, in medical ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 34-59
49. Henriksson MM, Isometsa ET, Hietanen PS, Aso HM, Lonnqvist JK. Mental disorders in cancer suicides. *J. Affect. Disord.* 1995; 36: 11-20

50. Hewitt DJ, Portenoy RK. Adjuvant drugs for neuropathic cancer pain. In: Portenoy RK, Bruera E Topics in palliative care, vol 2. Oxford University Press 1998; 41-62
51. Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J et al. Depression in advanced disease: a systematic review. Palliative Medicine 2002; 16: 81
52. Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Quality of life in palliative cancer patients: a literature review. J.Clin.Nurs. 2006; 15: 1188-95
53. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD Maher M, Sindelar WF. Depression and carcinoma of pancreas. Gen Hosp Psychiatry 1986; 8: 241-5
54. Juczyński Z, Ogińska-Bulik N. Zasoby osobiste i społeczne sprzyjające zdrowiu jednostki. Wydawnictwo UŁ Łódź 2003
55. Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Pracownia Testów Psychologicznym PTP, Warszawa 2001
56. Karakoyun-Celik O, Garken J, Sahin S, Orcin E, Alanyali H, Kinay M. Depression and anxiety levels in women under follow-up for breast cancer: relationship to coping with cancer and quality of life. Med. Oncol 2010; 27: 108-13
57. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects. European J of Cancer Care 2007; 16: 351-354
58. Kozłowska A. Wokół pojęcia jakości życia, Psychologia jakości życia, 2002; 1-2: 77-99
59. Ks. Pawlak Z. Aspekty duchowe opieki paliatywnej. Opieka paliatywna rozdział w Choroby wewnętrzne pod redakcją prof. dr hab. A. Szczeklika Kraków 2006 i 2010

60. Kubler-Ross E. Rozmowy o śmierci i umieraniu. Media Rodzina 1998
61. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Davis MP, Rivera N, Khoshknabi DS. Methylphenidate side effects in advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 16-23
62. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 329-37
63. Lloyd GG, Parker AC, Ludlam CA, McGuire RY. Emotional impact of diagnosis and early treatment of lymphomas. *J.Psychosom.Rev.* 1984; 28: 157-62
64. Lloyd-William M, Dennis M, Taylor F. A prospective study to determine the association between physical symptoms and depression in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2004; 18: 558-63
65. Lloyd-Williams M, Dennis M, Taylor F. A prospective study to determine the association between physical symptoms and depression in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine* 2004; 18: 558-563
66. Lloyd-Williams M, Riddleston H. The Stability of Depression Scores in Patients Who Are Receiving Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 24: 593-597
67. Lloyd-Williams M. Are antidepressants effective in cancer patients? *Progress in Palliative Care* 2004; 12: 217-219
68. Lloyd-Williams M. Are antidepressants effective in cancer patients? *Progress in Palliative Care* 2004; 12: 217-19

69. Lloyd-Williams M. Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminal ill cancer patient. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 555-8
70. Lloyd-Williams M. Screening for depression in palliative care patients: a review. *European Journal of Cancer Care* 2001; 10: 31-35
71. Loyd-Williams M et al. An Analysis of the Validity of Hospital Anxiety and Depression Scale as a Screening Tool in Patients with Advanced Metastatic Cancer. *J.Pain Symptom Management* 2001; 22: 990-6
72. Lueboonthavatchai P. Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med. Assoc Thai* 2007; 90: 2164-74
73. Magiure GP, Lee E, Bevington D, Kuchman C, Crabtree R, Cornell C. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *BMJ* 1978; 1: 963-5
74. Magni G, Conlon P, Arsie D. Tricyclic antidepressants in the treatment of cancer pain: a review. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20: 160-164
75. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 1991; 41: 730-748
76. Maguire P, Howell A. Improving the psychological care of cancer patients. United Kingdom: Royal College of Physicians and Royal College of Psychiatrists 1995; 41-54
77. Maguire P. Improving the detection of psychiatric problems in cancer patients. *Soc. Sci. Med.* 1985; 20: 819-823
78. Maguire P. The use of antidepressants in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8: 265-267
79. Martin A, Jackson K. Depression in palliative care patients. *Hospice J.* 2000; 7: 71-89

80. Massie MJ, Holland JC. Overview of normal reactions and prevalence of psychiatric disorders. *Handbook of Psychooncology: Psychological Care of the Patients with Cancer*. New York: Oxford University Press 1989; 273
81. McDaniel J, Musselman D, Porter M, et al. Depression in patients with cancer. *Arch.Gen. Psychiatry* 1995; 52: 89-99
82. Mehul K, Cella D. Quality of life and Symptom Measures n Oncology: An Overview. *The American Journal of Managed Care* 2002; 8: 560-571
83. Meyers TS, Mark MM. Effects of psychological interventions with adult patients: a meta-analysis of randomized experiences. *Health Psychol.* 1995; 14: 101
84. Michałkowska-Wieczorek I. Rola wsparcia w zmaganiu się z chorobą nowotworową. *Psychoonkologia* 2006; 10: 51-56
85. Miller K, Massie MJ, Depression and Anxiety. *Cancer Journal* 2006; 12: 388-397
86. Miller TS. *The Birth of The Hospital in The Byzantine Empire*. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1988
87. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K Psychiatric morbidity in terminalny ill cancer patient. A prospective study. *Psycho-oncology* 1997; 7: 112-120
88. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205-219
89. Pasquini M, Biondi M. Depression in cancer patients: a critical review. *Clinical Practice Epidemiology Mental Health* 2007; 3: 2

90. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatment for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD006788
91. Phipps WE. The origin of hospites/hospitals. *Death Studies* 1988; 12: 91-9
92. Plumb M, Holland J. Comparative studies of psychological function in patients with advanced cancer-1. Self reported depressive symptoms. *Psychosom. Med.* 1997; 39: 254-276
93. Plumb M, Holland J. Comparative studies of psychological function in patients with advanced cancer. II. Interviewed-rated current and past psychological symptoms. *Psychosom.Med.*1981; 43: 243-54
94. Quill TE, Arnold RM, Platt F. „I wish things were different”: expressing wishes in response to loss, futility, and unrealistic hopes. *Ann. Inter.Med.*2001; 135: 551-5
95. Raji MA, Barnum PD, Freeman J, Markowitz AB. Mirtazapine for depression and comorbidities in older patients with cancer. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1548-1549
96. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1024-1027
97. Rekomendacje (2003) 24 Komitetu Ministrów dla państw członkowskich dotyczące organizacji opieki paliatywnej
98. Rzewuska M. Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych. W: Leczenie zaburzeń psychicznych. Red. M. Rzewuska, wyd PZWL.2003. str. 221-241.
99. Sachs G, Rasonl-Rockenschaub S, Aschauer H, Spiess K, Gober I, Staffen A, Zieliński C. Lytic effector cell activity and major depressive

- disorder in patients with breast cancer: a prospective study. *J Neuroimmunol* 1995; 59: 83-9
100. Samborski W, Leżańska-Szpera M, Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 168-170
101. Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues In: Spilker B. *Quality of Life Assessments in Clinical Trials*. New York: Raven Press 1990; 11-24
102. Schipper H. Quality of life: Principles of the clinical paradigm. *J. of Psychosocial Oncology* 1990; 23: 171-185
103. Sepulveda C. Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. *J. Pain & Symptom Management* 2002; 24: 91-96
104. Sęk H, Cieślak R. *Wsparcie społeczne, stres i zdrowie*. Warszawa 2004
105. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br. J. Cancer* 1999; 11: 1170
106. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144
107. Sist T, Florio G, Miner M, Lema M, Zevon M. The Relationship Between Depression and Pain Language in Cancer and Chronic Non-Cancer Pain Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998; 15: 350-358
108. Smith EM, Comm SA, Dickens CM. Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer. *Palliative Med.* 2003; 17: 509-13

109. Smith EM, Comm SA, Dickens CM. Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine* 2003; 17: 509-13
110. Sneed NV, Edlund B, Dias JK. Adjustment of gynecological and breast cancer patients to the cancer diagnosis: comparison with males and females have other cancer sites. *Health Care Women Int.*1992; 13: 11-22
111. So WK, Marsh G, Ling WM, Leung FY, Lo JC, Yeung M, Li GK. The symptoms cluster of fatigue, pain, anxiety and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: a multicenter study. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: 205-14
112. Stark D, Kiely M, Smith A et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations and relations to quality of life. *J.Clin.Oncol.* 2002; 20: 3137-48
113. Sung-Wan K, Il-Seon S, Jae-Min K, Young-Chul K, Kyu-Sik K, Ki-Min K, Su-Jin Y, Jin-Sang Y. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. 2008; 62: 75-83
114. Teunissen SCCM, de Graeff A, Voest EE. Are anxiety and depressed mood related to physical symptom burden? A study in hospitalized advanced cancer patients. *Palliat Med* 2007; 21: 341-346
115. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23: 442-447
116. Tucker J. Modification of attitudes to influence survival from breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 1320

117. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010; 45: 355-61
118. Ventafridda V, Bianchi M, Ripamonti C et al. Studies on the effects of antidepressants drugs on the anticonceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain* 1990; 43: 155-162
119. Vignaroli E et al. The Edmonton Symptom Assessment System as a Screening Tool for Depression and Anxiety. *J Palliative Medicine* 2006; 9: 296-302
120. Walton L. *Method In Medicine. The Harveian Oration of 1990*. London: Royal College of Physicians 1994
121. Watson M, Haviland JS, Greer S, Davidson J, Bliss JM. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1331-6
122. Weber BA et al. The effect of dyadic intervention on self-efficacy, social support and depression for men with prostate cancer. *Psychooncology* 2004; 13: 47-60
123. Winzelberg AJ et al. Evaluation of an Internet support group with primary breast cancer. *Cancer* 2003; 97: 1164-1173
124. World Health Organization Constitution of the World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO Basic Documents 1948
125. Wytyczne Komitetu Ministrów 2003
126. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2001; 24: 526-42

11. Spis tabel i wykresów

11.1 Tabele

Tabela nr 1	14
Różnica pomiędzy właściwym smutkiem a objawami depresji wg Millera i Adamsa	
Tabela nr 2	26
Rodzaje psychoterapii oraz terapii zajęciowej	
Tabela nr 3	45
Statystyczne parametry opisowe uzyskane w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji – podskali depresji przed rozpoczęciem terapii (0) oraz w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania	
Tabela nr 4	46
Statystyczne parametry opisowe uzyskane w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji – podskali lęku przed rozpoczęciem terapii (0) oraz w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania	
Tabela nr 5	47
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w podskali depresji skali HADS pod wpływem mirtazapiny	
Tabela nr 6	48
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w podskali lęku skali HADS pod wpływem mirtazapiny	
Tabela nr 7	52
Statystyczne parametry opisowe uzyskane w skali McGill odnoszące się do ogólnej jakości życia przed rozpoczęciem terapii (0), w czwartym (1) i ósmym (2) tygodniu badania	
Tabela nr 8	53
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic w ocenie ogólnej jakości życia pod wpływem mirtazapiny	

Tabela nr 9	55
Statystyczne parametry opisowe przedstawiające somatyczny aspekt jakości życia uzyskane w skali McGill	
Tabela nr 10	56
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie somatycznym jakości życia	
Tabela nr 11	57
Statystyczne parametry opisowe przedstawiające wartości aktywności fizycznej w Indeksie Karnofsky’ego	
Tabela nr 12	58
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca brak istotności różnic zaistniałych w zakresie aktywności fizycznej w grupie badanych pacjentów	
Tabela nr 13	59
Statystyczne parametry opisowe przedstawiające psychiczny aspekt jakości życia w skali McGill	
Tabela nr 14	60
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie psychicznym jakości życia	
Tabela nr 15	62
Statystyczne parametry opisowe przedstawiające egzystencjalny aspekt jakości życia w skali McGill	
Tabela nr 16	63
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie duchowym jakości życia	
Tabela nr 17	64
Statystyczne parametry opisowe przedstawiające aspekt wsparcia społecznego jakości życia w skali McGill	
Tabela nr 18	65
Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w aspekcie wsparcia emocjonalnego jakości życia	

Tabela nr 19	69
---------------------	-----------

Statystyczne parametry opisowe przedstawiające odczuwanie bólu w ocenie pacjentów przy użyciu Numerycznej Skali Natężenia Bólu

Tabela nr 20	69
---------------------	-----------

Weryfikacja statystyczna stwierdzająca istotność różnic zaistniałych w ocenie odczuwania bólu

11.2 Wykresy

Wykres nr 1	35
--------------------	-----------

Lokalizacja nowotworów w grupie badanych pacjentów

Wykres nr 2	44
--------------------	-----------

Przyczyny przerwania terapii w badanej grupie pacjentów

Wykres nr 3	49
--------------------	-----------

Graficzna ilustracja zmian wartości punktowych w skali HADS podskali depresji zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny

Wykres nr 4	50
--------------------	-----------

Graficzna ilustracja zmian wartości punktowych w skali HADS podskali lęku zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny

Wykres nr 5	54
--------------------	-----------

Graficzna ilustracja zmian ogólnej jakości życia w skali McGill będących wynikiem włączenia mirtazapiny

Wykres nr 6	56
--------------------	-----------

Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie somatycznym jakości życia w skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny

Wykres nr 7	58
Graficzna ilustracja przedstawiająca stały trend wartości w zakresie aktywności fizycznej w grupie badanych pacjentów	
Wykres nr 8	61
Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie psychicznym jakości życia w skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny	
Wykres nr 9	63
Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie duchowym jakości życia w skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny	
Wykres nr 10	66
Graficzna ilustracja zmian wartości w aspekcie wsparcia emocjonalnego jakości życia w skali McGill zachodzących u badanych pacjentów w poszczególnych tygodniach przyjmowania mirtazapiny	
Wykres nr 11	67
Graficzna ilustracja zmian wartości w zakresie oceny poszczególnych aspektów jakości życia oraz jej globalnego wymiaru przed rozpoczęciem terapii (badanie 0), w czwartym (badanie 1) oraz ósmym (badanie 2) tygodniu terapii	
Wykres nr 12	70
Graficzna ilustracja zmian wartości w zakresie odczuwania bólu określanego przy użyciu Numerycznej Skali Natężenia Bólu	

12. Załączniki

Załącznik nr 1

Kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego (wg. ICD 10)

F32 Epizod depresyjny

G 1. Epizod depresyjny trwa przez co najmniej 2 tygodnie.

G 2. W żadnym okresie życia nie występowały dotąd objawy hipomaniakalne lub maniakalne wystarczające do spełnienia kryteriów epizodu hipomaniakalnego lub maniakalnego.

G 3. Najczęściej stosowane przesłanki wykluczania. Przyczyny epizodu nie wiążą się z używaniem substancji psychoaktywnych (F 10 – F 19) ani z jakimkolwiek zaburzeniem organicznym (w rozumieniu F 00 – F 09).

A. Występują co najmniej dwa z następujących trzech objawów:

1. Nastroj obniżony w stopniu wyraźnie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujący się przez większość dnia i prawie każdego dnia, w zasadzie nie podlegający wpływowi wydarzeń zewnętrznych i utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie,
2. Utrata zainteresowań lub zadowolenia w zakresie aktywności, które zwykle sprawiają przyjemność,
3. Zmniejszona energia lub zwiększona męczliwość.

B. Dodatkowo występują objaw lub objawy z następującej listy:

1. Spadek zaufania lub szacunku dla siebie
2. Nieracjonalne poczucie wyrzutów sumienia lub nadmiernej, nieuzasadnionej winy

3. Nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie, albo jakiegokolwiek zachowania samobójcze
4. Skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się, albo jej przejawy, takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
5. Zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowania (zauważalne subiektywnie lub obiektywnie)
6. Zaburzenia snu wszelkiego typu
7. Zmiany łaknienia (wzrost lub spadek) wraz z odpowiednią zmianą wagi

F 32.30 Z objawami psychotycznymi spójnymi z nastrojem (tj.: urojenia winy, małej wartości, choroby cielesnej, nadchodzącej katastrofy, omamy słuchowe o treści szydzącej lub potępiającej)

F 32.31 Z objawami psychotycznymi niespójnymi z nastrojem (tj.: urojenia prześladowcze lub ksobne albo omamy bez treści afektywnych)

Załącznik nr 2

Krótki kwestionariusz oceny stanu poznawczego

1. Jaka jest dzisiejsza data?
2. Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia?
3. Jak się nazywa to miejsce?
4. Jaki jest numer Pana/i telefonu?
 - a. Jaki jest Pana/i adres?
5. Ile ma Pan/i lat?
6. Kiedy się Pan/i urodził/a?
7. Kto jest prezydentem Polski?
8. Kto był prezydentem Polski poprzednio?
9. Proszę podać nazwisko panięńskie matki.
10. Proszę odliczać kolejno po 3 od 20, począwszy od końca.

Załącznik nr 3

Indeks Karnofsky'ego

Kryteria (stan chorego)	Punktacja
Prawidłowy, bezobjawowy	10
Jest w stanie prawidłowo funkcjonować, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	9
Utrudniona normalna aktywność i praca, zdolny do obsługi podstawowych czynności	8
Niemożliwa normalna aktywność i praca, zdolny do obsługi podstawowych czynności	7
Wymaga okresowej pomocy, zdolny do obsługi większości swoich potrzeb życiowych	6
Wymaga stałej pomocy, okresowo pomocy medycznej	5
Niepełnosprawny, wymagający specjalistycznej opieki	4
Głęboko niepełnosprawny, wskazana stała hospitalizacja	3
Stan bardzo ciężki, wymaga leczenia podtrzymującego w szpitalu	2
Umierający	1
Zgon	0

Załącznik nr 4

SKALA HADS

Lekarze są przekonani, że emocje odgrywają ważną rolę w wielu chorobach. Jeśli lekarz lepiej pozna Twoje uczucia – będzie mógł lepiej Ci pomóc. Kwestionariusz ten jest przeznaczony do pomocy lekarzowi celem poznania Twojego samopoczucia. Proszę przeczytaj uważnie każde zdanie i zakreśl odpowiedź, która jest najbliższa temu, jak się czuleś podczas ostatniego tygodnia. Nie zastanawiaj się zbyt długo nad odpowiedzią – Twoja natychmiastowa odpowiedź na każdy z punktów będzie prawdopodobnie bardziej trafna niż odpowiedź udzielona po dłuższym zastanowieniu.

Numer osoby badanej

Data

.....

.....

1) Czulem się napięty lub podenerwowany

- Większość czasu
- Często
- Od czasu do czasu
- Wcale

2) Wciąż cieszą mnie rzeczy, które zwykle sprawiały mi radość

- Zdecydowanie tak samo
- Niezupełnie tak samo
- Tylko trochę
- Zupełnie nie

3) Odczuwałem przerażające uczucie, jakby miało się zdarzyć coś okropnego

- Bardzo wyraźnie i coś bardzo złego
- Wyraźnie, ale nie tak bardzo złego
- Trochę, ale nie martwiło mnie to
- Wcale czegoś takiego nie odczuwałem

4) Potrafię się śmiać i dostrzegać zabawną stronę zdarzeń

- Tak samo jak kiedyś
- Teraz nie tak bardzo jak kiedyś
- Znacznie mniej niż kiedyś
- W ogóle nie

5) Nachodzą mnie smutne myśli

- Większą część czasu
- Sporo czasu
- Od czasu do czasu, ale niezbyt często
- Przypadkowo, nieregularnie

6) Czuję się wesoły i pogodny

- Wcale nie
- Niezbyt często
- Czasami
- Większość czasu

7) Mogę siedzieć spokojnie i czuć się zrelaksowany

- Zdecydowanie tak
- Zwykle tak
- Nie za często
- Wcale nie

8) Czuję się jakbym był w „psychicznym dołku”

- Zdecydowanie tak
- Zwykle tak
- Nie za często
- Wcale nie

9) Mam nieprzyjemne uczucie, jakby coś mi się trzęsło w środku

- Wcale nie
- Od czasu do czasu
- Dość często
- Bardzo często

10) Przestałem interesować się swoim wyglądem zewnętrznym

- Całkowicie
- Nie dbam o siebie tak jak powinienem
- Nie jestem w stanie dbać o siebie tak jak kiedyś
- Dbam o siebie tak jak zawsze

11) Nie mogę spokojnie usiedzieć w miejscu

- W bardzo znacznym stopniu
- W znacznym stopniu
- Rzadko
- Mogę siedzieć

12) Oczekuję z radością na różne sprawy

- Tak bardzo jak kiedyś
- Mniej niż kiedyś
- Zdecydowanie mniej niż kiedyś
- Wcale nie

13) Miewam nagle uczucie panicznego lęku

- Bardzo często
- Dość często
- Niezbyt często
- Wcale

14) Mogę cieszyć się dobrą książką, słuchaniem radia lub oglądaniem telewizji

- Często
- Czasami
- Niezbyt często
- Bardzo rzadko

CZEŚĆ B – OBJAWY FIZYCZNE

- 1) Dla poniższych trzech pytań z części B proszę podkreślić 3 objawy fizyczne, które stanowią największy problem dla Ciebie na przestrzeni ostatnich dwóch dni. Przykładowymi objawami są: ból, zmęczenie, osłabienie, mdłości, splątanie, biegunka, zaburzenia snu, płytki oddech, brak apetytu, pocenie się. Wymień inne jeśli to konieczne.
- 2) Podkreśl numer, który najlepiej odzwierciedla jak wielki był to dla Ciebie problem.
- 3) Jeśli w przeciągu ostatnich dwóch dni nie miałeś dokuczliwych symptomów fizycznych lub były tylko dwa lub jeden, proszę wskaż ten objaw i wpisz „brak” w pozostałe puste miejsca w części B, potem przejdź do części C.

1) W ciągu ostatnich dwóch dni nieznośnym objawem był.....

żaden problem **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **olbrzymi problem**

2) W ciągu ostatnich dwóch dni kolejnym nieznośnym objawem był.....

żaden problem **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **olbrzymi problem**

3) W ciągu ostatnich dwóch dni trzecim nieznośnym objawem był.....

żaden problem **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **olbrzymi problem**

4) W przeciągu ostatnich dwóch dni czułem się fizycznie:

okropnie **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **świetnie**

CZEŚĆ C

Proszę wybrać cyfrę, która najlepiej odzwierciedla Pana(i) odczucia i myśli, pojawiające się w ciągu ostatnich dwóch dni.

5) W ciągu minionych dwóch dni byłem w depresji:

wcale nie **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **skrajnej**

6) W ciągu minionych dwóch dni byłem podenerwowany i zmartwiony:

wcale nie **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **skrajnie**

7) W ciągu minionych dwóch dni jak często odczuwałeś smutek?

CZEŚĆ D

Proszę wymienić te rzeczy, które miały największy wpływ na Twoją jakość życia w ciągu ostatnich 2 dni. Proszę wymienić wszystkie te, które czyniły jakość życia lepszą oraz te, które pogarszały ją we wspomnianym przedziale czasu.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....