

Skutki uboczne leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową a występowanie objawów lękowych

Side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and the occurrence of anxiety symptoms

Katarzyna Gibek¹, Tomasz Sacha¹, Katarzyna Cyranka^{2,3,4}

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Hematologii

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

³ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Chorób Metabolicznych

⁴ Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Summary

Aim. The study aims to check whether individual side effects of treatment with TKIs in patients suffering from CML may contribute to the occurrence of anxiety symptoms. In addition, it was decided to check whether there were any relationships between age, gender, duration of treatment, and the intensity of anxiety, divided by the occurrence of individual side effects.

Method. The study involved 91 patients and was conducted at the Hematology Clinic of the University Hospital in Krakow. The following questionnaires were used: created by the author, David Goldberg Questionnaire GHQ-28, and the four-dimensional 4DSQ Questionnaire.

Results. The most frequently mentioned side effects of treatment were bone and joint pain, muscle cramps and pain, water retention, and fatigue. The mean duration of the disease was ten years. Our research showed that fatigue, nausea/indigestion, frequent infections, bone and joint pain, abdominal pain, and loss of appetite were the most common side effects of TKI treatment, which resulted in increased anxiety symptoms.

Conclusions. The work of doctors, psychologists, and pharmaceutical companies on reducing/alleviating side effects may in the future affect a better quality of life for these patients. Early detection of severe anxiety and taking appropriate steps can prevent the emergence of more significant disorders. In addition, several years of attempts to discontinue treatment with some TKIs (imatinib and nilotinib) in patients who achieve a profound molecular response may improve their mental condition.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, zaburzenia lękowe, inhibitory kinaz tyrozynowych

Key words: chronic myeloid leukemia, anxiety, tyrosine kinase inhibitors

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to nowotworowa choroba układu krwiotwórczego, która należy do nowotworów mieloproliferacyjnych. Leczenie PBSz zależy od fazy choroby, ogólnego stanu zdrowia, wieku i poziomu sprawności pacjenta. Najczęściej stosuje się farmakoterapię, znacznie rzadziej chemioterapię, radioterapię oraz przeszczepienie komórek macierzystych [1].

W leczeniu farmakologicznym chorych na PBSz wykorzystuje się inhibitory kinaz tyrozynowych (IKT), które są rodzajem terapii celowanej. IKT podawane są w formie tabletek, przyjmowanych doustnie. Terapia celowana identyfikuje i atakuje określone typy komórek białaczkowych, powodując jednocześnie mniejsze uszkodzenie prawidłowych. Leczenie IKT jest ukierunkowane na blokowanie nieprawidłowej aktywności kinazy bcr-abl1 [2]. Wdrożenie do leczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych wykazało znacznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia, zmniejszenie skutków ubocznych oraz polepszenie komfortu życia pacjentów w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią cytotoksyczną [3].

Obecnie najczęściej stosowane leki IKT w Polsce to: imatynib, IKT II generacji: dazatynib, bosutynib i nilotynib oraz IKT III generacji: ponatynib [4], przy czym ilość i rodzaj skutków ubocznych zależą od stosowanej substancji oraz dawki leczenia. Wspólnymi, najczęściej występującymi skutkami ubocznymi leczenia IKT są: neutropenia (zwiększone ryzyko infekcji), małopłytkowość (siniaki, krwiaki), niedokrwistość (osłabienie), obrzęki, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, zmiany skórne, utrata apetytu, krwawienia oraz biegunka. Działania niepożądane mogą rozwijać się na początku leczenia oraz podczas jego trwania i utrzymywać się krótko lub przewlekłe przez miesiące lub lata. Niezależnie jednak od rodzaju skutków ubocznych i leczenia wszystkie mogą negatywnie wpływać na jakość życia pacjentów onkologicznych [5–7].

Strach jest naturalną, automatyczną reakcją na realne zagrożenie, natomiast lęk jest emocjonalną, nieadekwatną odpowiedzią na wyobrażone lub realne zagrożenie [8, 9]. Strach, stres, lęk są związane z reakcją walki lub ucieczki, czyli przygotowaniem do walki z niebezpieczeństwem lub ucieczką przed nieznanym [10]. W obrazie klinicznym lęk przejawia symptomy psychiczne, behawioralne oraz wegetatywno-somatyczne [11].

U około 10% pacjentów chorych onkologicznie diagnozuje się zaburzenia lękowe, a u niespełna 40% zaburzenia nastroju [12]. Możliwych przyczyn pojawienia się objawów lękowych u pacjentów onkologicznych jest wiele, od samej informacji o chorobie, przez długość jej trwania, brak wsparcia, zasobów własnych pacjenta, wielokrotne hospitalizacje, aż po skutki uboczne leczenia i wpływ leków na możliwość pojawienia się zaburzeń psychicznych [13]. Wpływ na ich natężenie mają m.in. rodzaj nowotworu, czas trwania choroby, etap terapii czy skutki uboczne leczenia [14, 15].

W literaturze naukowej dostępnych jest wiele badań poświęconych skutkom ubocznym w terapii nowotworowej (głównie chemioterapii) lub oddziaływaniu cho-

roby i leczenia na występowanie zaburzeń lękowych. Natomiast do tej pory badań nad wpływem poszczególnych skutków ubocznych leczenia IKT na możliwość pojawienia się objawów lękowych prowadzono niewiele. Podobna tematyka bywa poruszana w badaniach nad jakością życia pacjentów onkologicznych [16, 17], gdzie najczęściej opisuje się chorych, którzy przechodzą lub przechodzili chemioterapię czy radioterapię.

Celem prezentowanej pracy było sprawdzenie, czy poszczególne skutki uboczne leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową mogą sprzyjać występowaniu objawów lękowych. Dodatkowo postanowiono sprawdzić, czy występują zależności między wiekiem, płcią oraz czasem trwania leczenia a nasileniem lęku w podziale na występowanie poszczególnych skutków ubocznych.

W badaniu skupiono się na sprawdzeniu możliwości rozwoju zaburzeń lękowych, a nie na ich diagnozie.

Material i metody

W badaniu wzięło udział 91 dorosłych pacjentów z PBSz leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych, kolejno przyjętych do ambulatoryjnego oddziału hematologii Szpitala Uniwersyteckiego (SU) w Krakowie. Dobór pacjentów był dobozem celowym, chorych poddano badaniu jednokrotnie. Oceniano bieżący stan psychiczny pacjenta.

Określono następujące kryteria włączenia: rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej, leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych, wiek powyżej 18 lat, w wywiadzie brak diagnozy zaburzeń lękowych.

W badaniu wykorzystano: ankietę własną, Kwestionariusz Davida Goldberga GHQ-28 w adaptacji Zofii Makowskiej i Doroty Merecz [18] oraz czterowymiarowy Kwestionariusz 4DSQ, mierzący cztery wymiary sfery psychicznej [19].

W ankiecie zostały umieszczone pytania dotyczące choroby oraz skutków ubocznych jej leczenia. W tworzeniu listy skutków obocznych kierowano się wynikami badań Hartmanna i wsp. [5].

Do oceny natężenia objawów lękowych zostały użyte dwa kwestionariusze: GHQ-28 oraz 4DSQ. Każdy z nich składa się z czterech wymiarów. W Kwestionariuszu GHQ-28 są to: symptomy somatyczne, lęk i bezsenność, zaburzenia funkcjonowania oraz symptomy depresji, natomiast Kwestionariusz 4DSQ zawiera: dystres, lęk, depresję i somatyzację. W badaniu skorzystano jedynie z podskal lęku (4DSQ)/lęku i bezsenności (GHQ-28). W wypadku skali GHQ-28 wyniki przedstawiono za pomocą zmodyfikowanej skali Likerta (0–3).

W celu weryfikacji hipotez postawionych w badaniu przeprowadzono analizy statystyczne z zastosowaniem pakietu IBM SPSS Statistics w wersji 26. Za jego pomocą wykonano analizę częstości, analizę podstawowych statystyk opisowych, serię wielozmiennowych analiz regresji liniowych wykonanych krokową metodą selekcji predyktorów, serię analiz korelacji ze współczynnikiem rho Spearmana oraz serię testów niezależności chi-kwadrat. Za poziom istotności przyjęto $\alpha = 0,05$.

W pierwszej kolejności obliczono podstawowe statystyki opisowe zmiennych analizowanych w dalszej części pracy. Dla zmiennych ilościowych zostały przedstawione

wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi, a dla zmiennych nominalnych częstości występowania.

Komisja Bioetyczna Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań (zgoda nr 1072.6120.113.2020).

Wyniki

Zbadano 91 pacjentów chorych na PBSz, leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. Grupa badawcza składała się z 53 kobiet i 38 mężczyzn. Średni wiek w grupie badawczej wynosił 57 lat (zakres od 20 do 82 lat) (*SD*: 12,46). Najczęściej wymienianymi skutkami ubocznymi leczenia były: bóle kości i stawów oraz skurcze i bóle mięśni (68,1%), zatrzymanie wody (64,8%) oraz męczliwość (53,8%). Średni czas trwania choroby wyniósł 10 lat. Szczegółowe dane badanej grupy przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Podstawowe statystyki opisowe

Wyszczególnienie	M	SD
Czas leczenia	10,35	5,46
Wiek	57,15	12,46
Liczba skutków ubocznych	4,33	2,35
Skutki uboczne	n	%
Zatrzymanie wody	59	64,84
Częste infekcje	19	20,88
Męczliwość	49	53,85
Siniaki	18	19,78
Biegunka	26	28,57
Utrata apetytu	15	16,48
Wysięki opłucnowe	4	4,40
Cukrzyca	5	5,49
Zaburzenia lipidowe	10	10,99
Bóle kości i stawów	62	68,13
Nudności, niestrawność	27	29,67
Bóle brzucha	20	21,98
Skurcze, bóle mięśni	62	68,13
Wysypka skórna, świąd	18	19,78

M – średnia; SD – odchylenie standardowe; n – liczebność

Przy badaniu wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ (tab. 2) algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 4. kroku. Model był dobrze dopasowany do danych ($F(4,86) = 7,54$;

$p < 0,001$) oraz pozwolił wyjaśnić 23% wariacji zmiennej objaśnianej ($R^2_{adj} = 0,23$). Na podstawie współczynników regresji zaprezentowanych w tabeli 2 stwierdzono, że męczliwość, nudności/niestrawność, częste infekcje oraz bóle kości i stawów były skutkami ubocznymi, które istotnie statystycznie wpływały na poziom lęku. Wszystkie predyktory były dodatnio związane ze zmienną objaśnianą.

Tabela 2. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ

	Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
1	Stała	4,60	0,58		7,96	<0,001
	Męczliwość	2,77	0,79	0,35	3,52	0,001
2	Stała	4,17	0,58		7,16	<0,001
	Męczliwość	2,33	0,78	0,29	2,99	0,004
	Nudności, niestrawność	2,22	0,85	0,26	2,61	0,011
3	Stała	3,95	0,58		6,79	<0,001
	Męczliwość	2,16	0,77	0,27	2,80	0,006
	Nudności, niestrawność	1,92	0,85	0,22	2,26	0,026
	Częste infekcje	1,92	0,94	0,20	2,04	0,045
4	Stała	2,96	0,75		3,96	<0,001
	Męczliwość	2,00	0,76	0,25	2,62	0,010
	Nudności, niestrawność	1,72	0,84	0,20	2,05	0,043
	Częste infekcje	1,99	0,93	0,20	2,15	0,035
	Bóle kości i stawów	1,66	0,80	0,20	2,08	0,041

B – współczynnik niestandaryzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

W przeprowadzonej analizie wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem 4DSQ (tab. 3) model regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 2. kroku oraz był dobrze dopasowany do danych ($F(2, 88) = 17,26$; $p < 0,001$). Model ten pozwolił wyjaśnić 27% wariacji. Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 3 stwierdzono, że istotnymi predyktorami lęku okazały się ból brzucha oraz utrata apetytu. Wszystkie predyktory były dodatnio związane ze zmienną objaśnianą.

Tabela 3. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem 4DSQ

	Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
1	Stała	1,00	0,34		2,97	0,004
	Ból brzucha	3,25	0,72	0,43	4,52	<0,001

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

2	Stała	0,70	0,33		2,11	0,038
	Bóle brzucha	2,61	0,70	0,35	3,71	<0,001
	Utrata apetytu	2,68	0,79	0,32	3,41	0,001

B – współczynnik niestandardyzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 4 stwierdzono istotny statystycznie, dodatni oraz silny związek wieku badanych z odczuwanym lękiem mierzonym Kwestionariuszem GHQ wśród pacjentów, u których występowały zaburzenia lipidowe. Oznacza to, że im starsi byli badani, u których występował ten skutek uboczny leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, tym większy lęk odczuwali. Stwierdzono również istotny statystycznie, dodatni i umiarkowany związek liniowy między czasem leczenia badanych a odczuwanym lękiem mierzonym Kwestionariuszem GHQ wśród pacjentów, u których występowała wysypka skórna/świąd. Oznacza to, że w tej grupie im dłużej badani byli leczeni, tym większy lęk odczuwali. Pozostałe korelacje okazały się nieistotne statystycznie.

Tabela 4. Współczynniki korelacji między lękiem (mierzonym kwestionariuszami GHQ i 4DSQ) a wiekiem i czasem leczenia w podziale na odczuwane skutki uboczne leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych

Skutki uboczne	Objawy lękowe	Wiek	Czas leczenia
Zatrzymanie wody	GHQ	0,23	0,07
	DSQ	-0,07	0,01
Częste infekcje	GHQ	0,25	-0,07
	DSQ	-0,15	-0,01
Męczyliwość	GHQ	0,27	0,15
	DSQ	-0,11	-0,05
Siniaki	GHQ	0,11	0,40
	DSQ	0,04	0,40
Biegunka	GHQ	0,38	0,09
	DSQ	0,08	0,06
Utrata apetytu	GHQ	-0,04	0,02
	DSQ	-0,33	-0,03
Wysięki opłucnowe	GHQ	0,65	-0,83
	DSQ	-	-
Cukrzyca	GHQ	0,71	0,80
	DSQ	-0,06	0,82
Zaburzenia lipidowe	GHQ	0,69*	0,40
	DSQ	-0,28	0,55

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Bóle kości i stawów	GHQ	0,24	0,04
	DSQ	-0,04	-0,02
Nudności, niestrawność	GHQ	0,08	-0,07
	DSQ	-0,14	0,18
Bóle brzucha	GHQ	0,36	-0,08
	DSQ	-0,15	0,05
Skurcze, bóle mięśni	GHQ	0,22	0,09
	DSQ	0,01	0,04
Wysypka skórna, świąd	GHQ	0,45	0,48*
	DSQ	-0,31	-0,32

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Analiza wpływu występowania skutków ubocznych leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych na poziom lęku mierzonego kwestionariuszami GHQ oraz 4DSQ osobno dla kobiet oraz mężczyzn wykazała, że w wypadku kobiet badanych Kwestionariuszem GHQ algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 1. kroku. Model okazał się dobrze dopasowany do danych ($F(1, 51) = 7,31$; $p = 0,009$) oraz pozwolił wyjaśnić 11% wariacji zmiennej objaśnianej ($R^2_{adj.} = 0,11$). Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 5 stwierdzono, że istotnymi predyktorami lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ okazała się męczliwość. Predyktor ten był dodatkowo związany ze zmienną objaśnianą.

Tabela 5. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ wśród badanych kobiet

Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
Stała	5,68	0,86		6,63	<0,001
Męczliwość	3,03	1,12	0,35	2,70	0,009

B – współczynnik niestandaryzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

U kobiet badanych Kwestionariuszem 4DSQ (tab. 6) algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 2. kroku. Model okazał się dobrze dopasowany do danych ($F(2, 50) = 13,69$; $p < 0,001$) oraz pozwolił wyjaśnić 33% wariacji zmiennej objaśnianej ($R^2_{adj.} = 0,33$). Istotnymi predyktorami w tym modelu okazały się występowanie bólów brzucha oraz utrata apetytu. Oba predyktory były dodatkowo związane ze zmienną objaśnianą.

Tabela 6. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem 4DSQ wśród badanych kobiet

	Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
1	Stała	1,46	0,53		2,73	0,009
	Bóle brzucha	4,32	1,04	0,50	4,16	<0,001
2	Stała	1,00	0,53		1,89	0,064
	Bóle brzucha	3,50	1,02	0,41	3,43	0,001
	Utrata apetytu	3,00	1,08	0,33	2,79	0,007

B – współczynnik niestandaryzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

W wypadku mężczyzn badanych Kwestionariuszem GHQ algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 3. kroku. Model okazał się dobrze dopasowany do danych ($F(3, 34) = 7,55$; $p = 0,001$) oraz pozwolił wyjaśnić 35% zmienności lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ ($R^2_{adj.} = 0,35$). Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 7 stwierdzono, że występowanie bólów brzucha, męczliwości oraz siniaków było istotnymi predyktorami lęku. Jedynie występowanie siniaków było ujemnie związane ze zmienną objaśnianą. Oznacza to, że im bardziej występował ten skutek uboczny, tym mniejszy lęk odczuwali badani mężczyźni.

Tabela 7. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem GHQ wśród badanych mężczyzn

	Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
1	Stała	3,78	0,43		8,88	<0,001
	Bóle brzucha	2,55	1,07	0,37	2,38	0,023
2	Stała	2,83	0,54		5,25	<0,001
	Bóle brzucha	2,87	1,00	0,42	2,87	0,007
	Męczliwość	1,91	0,73	0,38	2,61	0,013
3	Stała	3,04	0,50		6,03	<0,001
	Bóle brzucha	2,55	0,93	0,37	2,74	0,010
	Męczliwość	2,23	0,69	0,44	3,24	0,003
	Siniaki	-2,96	1,12	-0,36	-2,64	0,012

B – współczynnik niestandaryzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

Następnie wykonano analogiczną do poprzedniej analizę, tym razem dla mężczyzn badanych Kwestionariuszem 4DSQ (tab. 8). Algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 1. kroku. Model okazał się dobrze dopasowany do danych ($F(1, 36) = 4,48$; $p = 0,041$) oraz pozwolił wyjaśnić 9% wariacji zmiennej objaśnianej ($R^2_{adj.} = 0,09$).

Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 8 stwierdzono, że istotnym predyktorem lęku mierzonego Kwestionariuszem 4DSQ okazało się występowanie biegunki. Zmienna ta była dodatnio związana z modelem regresji.

Tabela 8. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych na nasilenie lęku mierzonego Kwestionariuszem 4DSQ wśród badanych mężczyzn

Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
Stała	0,35	0,13		2,71	0,010
Biegunka	0,65	0,30	0,33	2,12	0,041

B – współczynnik niestandaryzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

Dyskusja

Rozpowszechnienie zaburzeń lękowych w populacji ogólnej jest szacunkowo oceniane na około 3–15% [20], natomiast wśród chorych onkologicznie oraz chorych na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 10% [12, 21–23]. W badaniu własnym oceniano wpływ występowania poszczególnych skutków leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych na pojawienie się objawów lękowych u pacjentów chorych na PBSz. Wczesne rozpoznanie objawów lękowych może w konsekwencji zapobiec pojawieniu się zaburzeń tego typu.

Wyniki badań własnych wykazały, że męczliwość, nudności/niestrawność, częste infekcje, bóle kości i stawów, ból brzucha oraz utrata apetytu były skutkami ubocznymi leczenia IKT, które wpływały na podwyższony poziom objawów lękowych (tab. 2 i 3). Jiang i wsp. [24] w badaniu obaw pacjentów i hematologów dotyczących leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej w przewlekłej białaczce szpikowej wykazali, że zarówno pacjenci, jak i lekarze hematolodzy obawiają się leczenia IKT ze względu na występowanie niepożądanych efektów ubocznych. W literaturze naukowej dostępnych jest wiele międzynarodowych badań poświęconych skutkom ubocznym w terapii IKT [22, 25–29] lub oddziaływaniu samej choroby na występowanie zaburzeń lękowych [23, 30, 31], jednakże nie były do tej pory podejmowane próby identyfikacji zależności tych czynników razem, z wyjątkiem kilku badań, w których skupiono się na jakości życia pacjentów leczonych IKT. W badaniu Yu i wsp. [21], w którym oceniano zmienne związane z objawami zgłaszanymi przez pacjentów chorych na PBSz otrzymujących IKT oraz ich wpływ na jakość życia, przebadano 1142 pacjentów leczonych: imatynibem (Glivec, Imatinib Teva), nilotynibem (Tasigna) oraz dasatynibem (Sprycel). U 97% badanych pojawił się minimum jeden skutek uboczny leczenia IKT, przy czym najczęściej występowały: zmęczenie (77%), obrzęk okołoooczodołowy i kończyn dolnych (72%), ból w klatce piersiowej i duszność (61%), pogorszenie pamięci (54%), zmiana koloru skóry (44%), łysienie (44%), skurcze mięśni (42%), przyrost masy ciała (42%), ból mięśniowo-szkieletowy (42%) i swędzenie skóry (38%). Dodatkowo w badaniu potwierdzono, że niektóre skutki uboczne leczenia miały niekorzystny wpływ

na jakość życia opartą na zdrowiu [21]. Występowanie skutków ubocznych leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych może być przyczyną zmiany sposobu leczenia lub całkowitego przerwania terapii [32]; może się również przyczyniać do rozwoju objawów lękowych. Na występowanie zaburzeń lękowych mogą się też nakładać różne symptomy somatyczne, jednak zależność między objawami fizycznymi a lękiem jest złożona [33]. Niektóre badania wskazują na taką korelację [34], a w innych sugeruje się, że objawy fizyczne mogą występować niezależnie od objawów lękowych [35].

Weryfikacja związku między wiekiem badanych a lękiem w podziale na odczuwane skutki uboczne leczenia IKT ujawniła, że istotny statystycznie okazał się jeden skutek uboczny w postaci zaburzeń lipidowych. Oznacza to, że im starsi byli badani, u których występowały zaburzenia lipidowe, tym większy odczuwali lęk (tab. 4). W badaniu własnym spodziewano się, że więcej niż jeden skutek uboczny będzie miał związek z wiekiem badanych i lękiem, gdyż wyniki niektórych badań wskazują, że wiek ma istotne znaczenie w występowaniu objawów lękowych u chorych na raka [30, 36, 37]. W badaniu Lindena i wsp. [36] dotyczącym lęku i depresji po rozpoznaniu raka dowiedziono, że młodsi pacjenci z nowotworami hematologicznymi ponad dwukrotnie częściej zgłaszali kliniczny poziom lęku niż osoby starsze. Wprawdzie do tej pory nie prowadzono analiz dotyczących związku między wiekiem badanych a lękiem w podziale na odczuwane skutki uboczne leczenia, jednakże zakładano, że wyniki będą podobne do przywoływanych wyżej badań. Być może przy zwiększeniu grupy badawczej, gdzie liczba osób odczuwająca poszczególne skutki uboczne będzie większa, wyniki będą odmienne. Dodatkowo duże znaczenie mogą mieć rodzaj choroby onkologicznej, metoda leczenia oraz odczuwane skutki uboczne.

Wyniki niniejszego badania nad związkiem między długością trwania leczenia a lękiem w podziale na odczuwane skutki uboczne pokazały, że w grupie pacjentów, u których występowała wysypka skórna/świąd ($n = 18$), im dłużej badani byli leczeni, tym większy lęk odczuwali (tab. 4). W pozostałych 13 grupach nie zaobserwowano związków. W badaniu Shi i wsp. [23] porównywano zgłaszane przez pacjentów objawy lękowe przed rozpoczęciem terapii IKT oraz w trakcie jej trwania. Badacze nie zanotowali istotnych zmian w wynikach SAS (*Self-Rating Anxiety Scale*) podczas terapii. Nasilenie objawów lękowych było takie samo zarówno przed leczeniem IKT, jak i w jego trakcie [23]. Podobnie w badaniach Jadoona i wsp. [38] (ocena depresji i lęku u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z chorobą nowotworową) oraz Malekian i wsp. [39] (nad lękiem i depresją u pacjentów onkologicznych) także wskazuje się na brak korelacji między długością trwania leczenia a występowaniem objawów lękowych. Być może ze względu na adaptacyjną funkcjonalność lęku pacjenci wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby i tym samym odczuwaniem ewentualnych skutków ubocznych jej leczenia wyrabiają w sobie odpowiednią strategię obronną. Z perspektywy egzystencjalistycznej umiarkowany lęk jest odpowiednią reakcją jako funkcja adaptacyjna na określone wydarzenia lub zagrożenia w życiu. Ten niepokój może być wykorzystany jako motywacja do zmiany siebie lub przystosowania się do sytuacji. Wraz z upływem czasu i trwaniem danego wydarzenia przyzwyczajamy się do nowej sytuacji i w prawidłowo działającym systemie obronnym dochodzi do adaptacji [40].

Przeprowadzone w opisywanym badaniu analizy dotyczące zależności między płcią a nasileniem lęku mierzonego oboma kwestionariuszami w podziale na występowanie poszczególnych skutków ubocznych wykazały, że obie grupy nie różnią się znacznie od siebie. Zaobserwowano, że zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn występowanie trzech skutków ubocznych miało wpływ na pojawienie się objawów lękowych, a były to: męczliwość i ból brzucha u obojga płci oraz utrata apetytu u kobiet i występowanie biegunki u mężczyzn (tab. 5–8). W badaniu Yu i wsp. [21] odnotowano, że u kobiet objawy leczenia IKT pojawiały się częściej i w większej liczbie. W innych badaniach [21, 23, 41, 42] analizowano występowanie objawów lękowych u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową bez podziału na występowanie poszczególnych skutków ubocznych. Większość badań wskazuje, że to u kobiet występuje większe nasilenie lęku niż u mężczyzn. Odmienne wyniki własne mogą być spowodowane wprowadzeniem podziału na występowanie skutków ubocznych leczenia IKT, różnicą w wielkości badanej grupy oraz zastosowaniem innych narzędzi badawczych. W badaniach Shi i wsp. [23] przebadano 1169 pacjentów chorych na PBSz, w badaniach Yu i wsp. [21] było ich 1142, a w badaniach Efficacego i wsp. [41] – 417. W każdym z tych badań zastosowano różne narzędzia badawcze.

Nasze badania mają pewne ograniczenia. Nie analizowano w nich wpływu występowania samej choroby na nasilenie objawów lękowych, zatem należy wziąć pod uwagę, że sam fakt walki z chorobą może wpływać na ich obecność. W badaniu nie analizowano również stanu psychicznego pacjenta przed podjęciem terapii, zatem nie mieliśmy możliwości porównania, czy stan pacjenta zmienił się od momentu diagnozy. Dodatkowo w badaniu zostały użyte kwestionariusze samoopisowe, które nie wskazują na występowanie zaburzeń lękowych, lecz na nasilenie objawów lękowych. Diagnoza występowania zaburzeń lękowych może być przeprowadzona jedynie na podstawie wywiadu, który uwzględni wskaźniki diagnostyczne ICD-11 lub DSM-5. Trudno też ustalić, czy wszystkie skutki uboczne zgłaszane przez pacjenta są spowodowane leczeniem IKT, czy też inne czynniki, takie jak: choroby współistniejące, przyjmowanie innych leków, stan psychiczny, zasoby własne pacjenta itp., mogą mieć wpływ na prezentowane wyniki.

Wnioski

Lęk jest częstym objawem u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową przyjmujących inhibitory kinaz tyrozynowych, jednak może być również częścią adaptacji do choroby lub skutków ubocznych leczenia. Niektóre skutki oboczne leczenia IKT wpływają na podwyższony poziom objawów lękowych pacjentów chorych na PBSz. Pomiędzy wiekiem badanych oraz długością trwania leczenia a nasileniem objawów lękowych w podziale na występowanie skutków ubocznych leczenia IKT zaobserwowano minimalny związek. Zarówno w wypadku związku między wiekiem badanych, jak i długością trwania leczenia, występowanie jednego skutku ubocznego miało wpływ na nasilenie objawów lękowych. W badaniu zależności między płcią a nasileniem lęku stwierdzono niewielkie różnice między grupami.

Nasze badania wskazują na duże znaczenie występowania skutków ubocznych leczenia IKT dla pojawiania się objawów lękowych. Praca lekarzy, psychologów oraz

firm farmaceutycznych nad zmniejszeniem/złagodzeniem skutków ubocznych może w przyszłości wpłynąć na lepszą jakość życia tych pacjentów. Dodatkowo prowadzone od kilku lat próby odstawienia leczenia niektórymi IKT (imatynibem i nilotynibem) u pacjentów uzyskujących głęboką odpowiedź molekularną [43, 44] mogą sprzyjać poprawie ich stanu psychicznego.

Piśmiennictwo

1. Shet AS, Jahagirdar BN, Verfaillie CM. *Chronic myelogenous leukemia: Mechanisms underlying disease progression*. Leukemia. 2002; 16(8): 1402–1411.
2. Broekman F, Giovannetti E, Peters GJ. *Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted?* World J. Clin. Oncol. 2011; 2(2): 80–93.
3. Arora A, Scholar EM. *Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005; 315(3): 971–979.
4. Sobańska K, Szałek E, Kamińska A, Grześkowiak E. *Tyrosine kinase inhibitors in anticancer therapy*. Farmacja Współcz. 2011; 4(3): 185–190.
5. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. *Tyrosine kinase inhibitors – A review on pharmacology, metabolism and side effects*. Curr. Drug Metab. 2009; 10(5): 470–481.
6. Powell PA, Azlan HA, Simpson J, Overton PG. *The effect of disgust-related side-effects on symptoms of depression and anxiety in people treated for cancer: A moderated mediation model*. J. Behav. Med. 2016; 39(4): 560–573.
7. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. *Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: The role of the midlevel practitioner*. J. Support Oncol. 2012; 10(1): 14–24.
8. LeDoux J. *Lęk. Neuronauka na tropie źródeł lęku i strachu*. Kraków: Copernicus Center Press; 2017.
9. Clarke D, Beck AT. *Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice*. New York–London: The Guilford Press; 2011.
10. Stark DPH, House A. *Anxiety in cancer patients*. Br. J. Cancer. 2000; 83(10): 1261–1267.
11. Joško-Ochojska J. *Lęk – nieodłączny towarzysz człowieka od poczęcia aż do śmierci*. Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny; 2013.
12. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C i wsp. *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies*. Lancet Oncol. 2011; 12(2): 160–174.
13. Kieszkowska-Grudny A. *Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne*. OncoReview. 2013; 3(2): 119–128.
14. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. *Depression and anxiety in patients with cancer*. BMJ. 2018; 361: k1415.
15. Rolińska A, Furmaga O, Kwaśniewski W, Makara-Studzińska M. *Zaburzenia psychiczne w przebiegu choroby nowotworowej*. Curr. Probl. Psychiatrii. 2011; 12(4): 546–549.
16. Coates A, Glasziou P, Mcneil D. *On the receiving end – III measurement of quality of life during cancer chemotherapy*. Ann. Oncol. 1990; 1(3): 213–217.
17. Smith EM, Gomm SA, Dickens CM. *Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer*. Palliat. Med. 2003; 7(6): 509–513.

18. Makowska Z, Merecz D. *Polska adaptacja kwestionariuszy ogólnego stanu zdrowia Davida Goldberga: GHQ-12 i GHQ-28*. Łódź: Oficyna Wydawnicza IMP; 2001.
19. Czachowski S, Izdebski A, Terluin B, Izdebski P. *Walidacja kwestionariusza 4DSQ mierzącego dystres, depresję, lęki i somatyzację w Polsce*. Probl. Med. Rodz. 2013; 14(40): 14–20.
20. Kazeminia M, Salari N, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Abdi A, Mohammadi M i wsp. *The effect of exercise on anxiety in the elderly worldwide: A systematic review and meta-analysis*. Health Qual. Life Outcomes. 2020; 11(18): 363.
21. Yu L, Huang X, Gale RP, Wang H, Jiang Q. *Variables associated with patient-reported symptoms in persons with chronic phase chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy*. Medicine (Baltimore). 2019; 98(48): e18079.
22. Sogawa R, Kimura S, Yakabe R, Mizokami Y, Tasaki M, Sueoka-Aragane N i wsp. *Anxiety and depression associated with tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia*. Int. J. Clin. Oncol. 2018; 23(5): 974–979.
23. Shi D, Li Z, Li Y, Jiang Q. *Variables associated with self-reported anxiety and depression symptoms in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy*. Leuk. Lymphoma. 2021; 62(3): 640–648.
24. Jiang Q, Yu L, Gale RP. *Patients' and hematologists' concerns regarding tyrosine kinase-inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia*. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018; 144(4): 735–741.
25. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D i wsp. *Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib*. Am. J. Hematol. 2015; 90(11): 1060–1064.
26. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G i wsp. *Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy*. Cancer. 2009; 115(11): 2482–2490.
27. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. *Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia*. Blood. 2009; 114(2): 261–264.
28. Go S II, Lee WS, Lee GW, Kang JH, Kang MH, Lee JH i wsp. *Nilotinib-induced interstitial lung disease*. Int. J. Hematol. 2013; 98(3): 361–365.
29. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G i wsp. *Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib*. Leukemia. 2013; 27(6): 1316–1321.
30. Levin TT, Li Y, Riskind J, Rai K. *Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort*. Gen. Hosp. Psychiatry. 2007; 29(3): 251–256.
31. Ding T, Wang X, Fu A, Xu L, Lin J. *Anxiety and depression predict unfavorable survival in acute myeloid leukemia patients*. Medicine (Baltimore). 2019; 98(43): e17314.
32. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. *Long-term side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia*. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2016; 11(2): 71–79.
33. Kohlmann S, Gierk B, Hilbert A, Brähler E, Löwe B. *The overlap of somatic, anxious and depressive syndromes: A population-based analysis*. J. Psychosom. Res. 2016; 90: 51–56.
34. Means-Christensen AJ, Roy-Byrne PP, Sherbourne CD, Craske MG, Stein MB. *Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care*. Depress. Anxiety. 2008; 25(7): 593–600.
35. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T. *The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal common DSM-IV*. Am. J. Psychiatry. 2011; 168(1): 29–39.
36. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. *Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age*. J. Affect. Disord. 2012; 141(2–3): 343–351.

37. Weiss Wiesel TR, Nelson CJ, Tew WP, Hardt M, Mohile SG, Owusu C i wsp. *The relationship between age, anxiety, and depression in older adults with cancer*. *Psychooncology*. 2015; 24(6): 712–717.
38. Jadoon NA, Munir W, Shahzad MA, Choudhry ZS. *Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: A cross-sectional study*. *BMC Cancer*. 2010; 10(1): 1–7.
39. Malekian A, Alizadeh A, Ahmadzadeh GHH. *Anxiety and depression in cancer patients*. *Journal of Research in Behavioural Sciences*. 2007; 5(2): 115–119.
40. Cierpiałkowska L, Zalewska M. *Psychopatologia*. W: Strelau J, Doliński D. red. *Psychologia. Podręcznik akademicki*. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2008.
41. Efficace F, Breccia M, Cottone F, Okumura I, Doro M, Riccardi F i wsp. *Psychological well-being and social support in chronic myeloid leukemia patients receiving lifelong targeted therapies*. *Support Care Cancer*. 2016; 24(12): 4887–4894.
42. Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C i wsp. *Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia*. *Support Care Cancer*. 2013; 21(10): 2853–2860.
43. Atallah E, Schiffer CA. *Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: When and for whom?* *Haematologica*. 2020; 105(12 SE-Review Articles): 2738–2745.
44. Laneuville P. *When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia*. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2018; 19(3): 15.

Adres: Katarzyna Gibek
Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
e-mail: k.gibek@doctoral.uj.edu.pl

Otrzymano: 7.10.2021

Zrecenzowano: 9.06.2022

Otrzymano po poprawie: 27.07.2022

Przyjęto do druku: 14.08.2022