

## Postępowanie w duszności u chorych na nowotwory

### *Management of dyspnoea in cancer patients*

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Bogna Jezierska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Poradnia Chorób Płuc, NZOZ Medyk w Poznaniu

### Streszczenie

Duszność to jeden z najczęściej występujących i najbardziej dokuczliwych objawów u chorych na nowotwór, który powoduje znaczne zmniejszenie aktywności, pogorszenie samopoczucia i jakości życia chorych. Częstość występowania i nasilenie duszności wzrasta z postępem choroby, szczególnie u pacjentów z nowotworem płuca. W tej grupie chorych często współistniejącymi schorzeniami, które nasilają duszność wywołaną podstawowym schorzeniem, są przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i niewydolność krążenia. W artykule omówiono epidemiologię, przyczyny, ocenę, patomechanizm i zasady leczenia duszności, z uwzględnieniem postępowania przyczynowego i objawowego.

**Słowa kluczowe:** duszność, leczenie objawowe, leczenie przyczynowe, zaawansowana choroba nowotworowa.

### Abstract

Dyspnoea is one of the most frequent and most burdensome symptoms in patients with cancer, which causes significant deterioration in patients' activity, well-being and quality of life. The incidence and intensity of dyspnoea increase with the progression of the disease, especially in patients with lung cancer. In this patients' group lung cancer is often accompanied with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart insufficiency, which intensify breathlessness caused by cancer. In this paper epidemiology, causes, assessment, patomechanism and rules of dyspnoea treatment were discussed with the inclusion of the management of the underlying causes and symptomatic treatment.

**Key words:** advanced cancer, dyspnoea, symptomatic treatment, treatment of underlying causes.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, os. Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel. i faks: +48 61 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

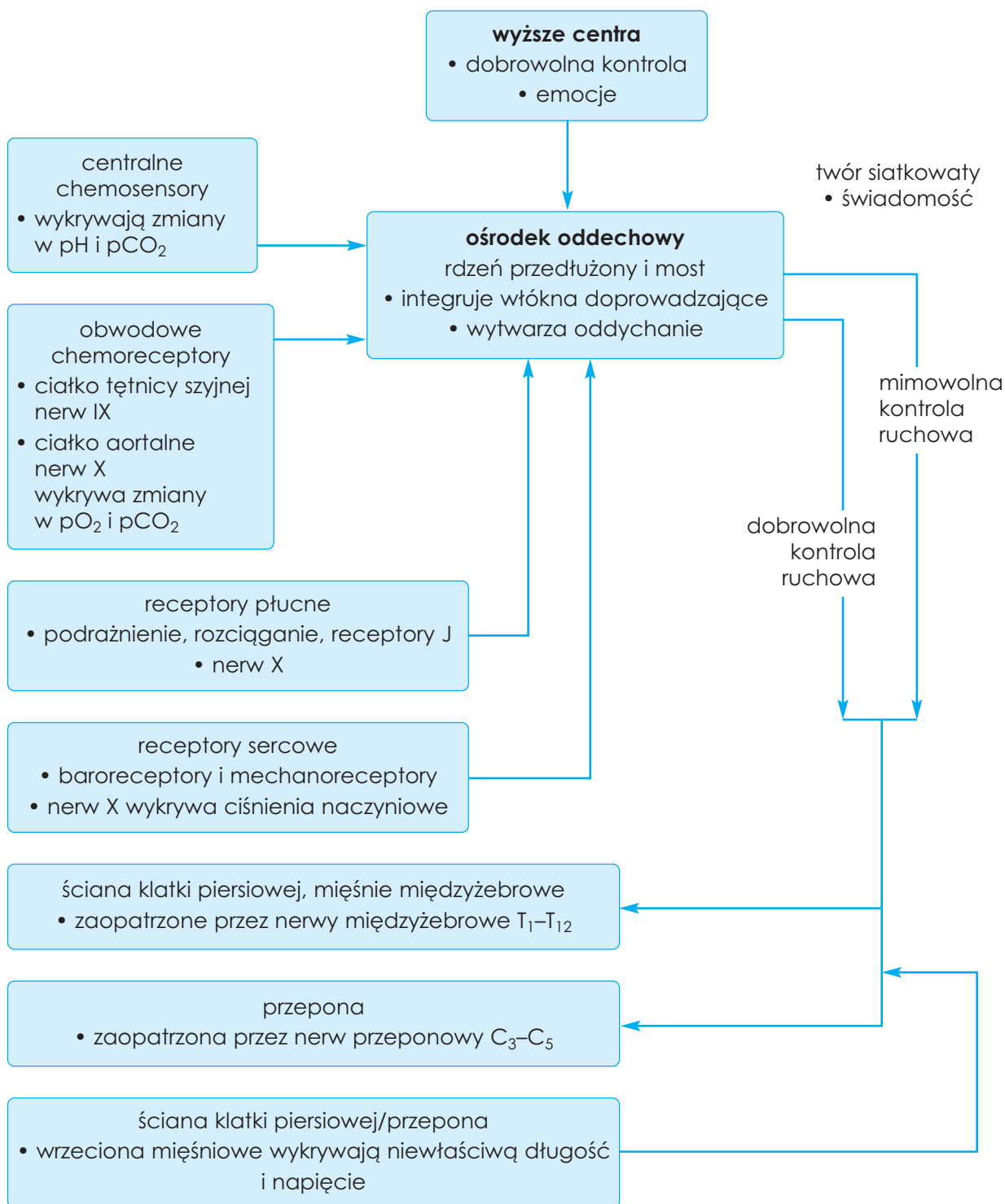
### WPROWADZENIE – FIZJOLOGIA ODDYCHANIA

W celu zrozumienia patofizjologii duszności warto przytoczyć podstawowe informacje z zakresu fizjologii oddychania. Za prawidłowe oddychanie odpowiedzialny jest ośrodek oddechowy, zlokalizowany w rdzeniu przedłużonym i moście. Otrzymuje on informacje z receptorów wrażliwych na rozciąganie, zlokalizowanych w drogach oddechowych (chemoreceptory C), układzie mięśniowo-szkieletowym klatki piersiowej i z mechanoreceptorów śródmiąższowych J (miąższu płucnego). Istotną rolę w regulacji procesu oddychania odgrywiają chemo-

receptory centralne, które znajdują się w rdzeniu przedłużonym i są wrażliwe na bardzo niewielkie zmiany w pH krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego i w konsekwencji ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ( $p\text{CO}_2$ ). Wzrost  $p\text{CO}_2$  powoduje pobudzenie wentylacji w celu wydalenia dwutlenku węgla z organizmu. W regulacji oddychania biorą ponadto udział chemoreceptory obwodowe, zlokalizowane w kłębkach tętnicy szyjnej i aorty, które reagują przede wszystkim na spadek ciśnienia parcjalnego tlenu ( $p\text{O}_2$ ). Kłębki aortalne w porównaniu z kłębkami szyjnymi są mniej wrażliwe na spadek  $p\text{O}_2$  i wzrost  $p\text{CO}_2$ , a bardziej na niedokrwienie i obniże-

nie ciśnienia tętniczego. Ponadto kłębki aortalne są wrażliwe na objętość tlenu związanego z hemoglobiną, na co nie są wrażliwe kłębki szyjne [1]. Spadek  $pO_2$  jest bodźcem, który powoduje również pobudzenie wentylacji. W regulacji oddychania biorą udział mięśnie międzyżebrowe i przepona zaopatrzone przez nerwy międzyżebrowe i nerw prze-

ponowy, które podlegają dobrowolnej i mimowolnej kontroli za pośrednictwem ośrodka oddechowego i wyższych centrów oraz świadomości. W mięśniach klatki piersiowej i przepony znajdują się wrzeciona mięśniowe, wrażliwe na zmianę długości i napięcia, które mają wpływ na pracę mięśni. Schemat regulacji procesu oddychania przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Schemat regulacji procesu oddychania

## EPIDEMIOLOGIA I PRZYCZYNY DUSZNOŚCI

Duszność definiuje się jako subiektywne uczucie trudności w oddychaniu, które zmusza chorego do zwiększenia wentylacji lub ograniczenia aktywności fizycznej [2]. Duszność można również zdefiniować jako subiektywne odczucie braku powietrza o różnym nasileniu, które zależy od czynników fizjologicznych, środowiskowych, psychologicznych i społecznych. U chorych duszność występuje przy niewielkim wysiłku lub spoczynku, z często towarzyszącym łękiem. Greckie słowo *dyspnoe*, które oznacza duszność, można przetłumaczyć, jako *dys* – zło, *pnoe* – oddychanie. Duszność może być ostra lub przewlekła, wysiłkowa lub spoczynkowa. Częstość występowania duszności wzrasta wraz z postępowaniem choroby, w fazie zaawansowanej nowotworu obserwuje się ją u 48–69% chorych [3] i u 70% pacjentów w ostatnich 6 tygodniach życia [4]. Stwierdza się ją u 80% chorych na raka płuca [5].

Do nowotworów, które – obok raka płuca – najczęściej powodują duszność należą rak jelita grubego, rak gruczołu piersiowego i rak gruczołu krokowego [6]. Duszność to jeden z 5 objawów, które obok anoreksji, suchości w jamie ustnej, dysfagii i spadku masy ciała wykazują niezależne znaczenie prognostyczne [3]. Ponadto duszność jest najczęściej występującym nasilonym objawem w ostatnich dniach życia chorych [5], stanowi więc częsty objaw u pacjentów z chorobą nowotworową, szczególnie w jej zaawansowanym okresie. Co więcej, jest szczególnie przykrym i stresującym objawem nie tylko dla chorego, lecz także dla opiekujących się nim osób i znacznie obniża jakość życia. Najczęstsze przyczyny występowania duszności to choroby płuc i oskrzeli, schorzenia układu krążenia, zaburzenia metaboliczne, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia funkcji mięśni oddechowych oraz przyczyny psychogenne [7]. Do najczęstszych przyczyn duszności zalicza się zwiększony chemiczny bądź neurologiczny bodziec oddychania (np. poprzez pobudzenie chemoreceptorów), zwiększony wysiłek oddechowy (np. w niewydolności serca, wysięku w jamie opłucnowej) i zmniejszenie siły mięśni (np. w kacheksji). W zaawansowanej chorobie nowotworowej, szczególnie w przypadku kacheksji, wymienione mechanizmy duszności często współistnieją ze sobą [8].

Duszność najczęściej wiąże się bezpośrednio z występowaniem choroby nowotworowej. Spowodowana jest naciekaniem nowotworowym mięszu płuc, uciskiem guza na duże naczynia (zespół żyły głównej górnej), naciekaniem opłucnej, wysiękiem w jamie opłucnowej, wysiękiem w worku osierdziowym i wysokim ustawieniem przepony spowodowanym wysiękiem w jamie otrzewnej. Zmiany w płucach mogą wystąpić w przebiegu raka piersi,

przełyku, raka nerki, mięsaków lub innych nowotworów. Limfangioza płucna spowodowana jest rozszewaniem choroby i zajęciem przez komórki nowotworowe naczyń chłonnych tkanki płucnej. Najczęściej występuje w przebiegu przerzutów do płuc raka płuca oraz raka piersi i wiąże się ze złym rokowaniem. Duszność może też być pośrednio związana z chorobą nowotworową, najczęściej z niedokrwistością, zatorowością płucną, zespołem paranowotworowym (wyniszczenie, zespół pseudomiasteniczny), uporczywym kaszlem i złamaniami żeber [6]. Może być również skutkiem leczenia przeciwnowotworowego – wywołana zwłóknieniem mięszu płuc po radioterapii lub chemioterapii, kardiomiopatią jatrogenną (np. rak piersi leczony trastuzumabem, antracyklinami), niedokrwistością po leczeniu onkologicznym. Wreszcie, nierzadko duszność wywołana jest chorobami towarzyszącymi. Do najczęstszych schorzeń towarzyszących wywołujących duszność należą przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), astma oskrzelowa, niewydolność krążenia, lęk i depresja [2].

U większości pacjentów przyczyna duszności jest wieloczynnikowa; u osób z zaawansowanym nowotworem stwierdzono średnio 5 potencjalnych przyczyn duszności [9]. Zazwyczaj dochodzi do zwiększenia częstości oddechów, zwiększenia wysiłku wentylacyjnego i pojawienia się łęku. Poniżej wymieniono najczęściej występujące przyczyny duszności w zaawansowanej chorobie nowotworowej.

### 1. Choroba nowotworowa:

- zwężenie lub zamknięcie przez guz dróg oddechowych (niedodma płata lub całego płuca) lub naczyń krwionośnych (przecieki tętniczo-żylny),
- nowotwór zajmujący śródpiersie: zespół żyły głównej górnej,
- wysięk opłucnowy,
- wysięk do worka osierdziowego,
- wodobrzusze,
- limfangioza płucna,
- przerzuty do płuc,
- przetoka tchawiczo-przełykowa,
- zachłystowe zapalenie płuc,
- porażenie struny głosowej,
- powiększenie wątroby,
- porażenie nerwu przeponowego.

### 2. Osłabienie zależne od nowotworu:

- niedokrwistość,
- infekcje układu oddechowego (zapalenie płuc),
- zatorowość płucna (zator tętnicy płucnej),
- zespół wyniszczenia nowotworowego (anoreksja – kacheksja – astenia).

### 3. Spowodowane leczeniem:

- chirurgicznym: pulmonektomia, lobektomia,
- radioterapia: zapalenie popromienne płuc, zwłóknienie tkanki płucnej,

- chemioterapia: zwłóknienie tkanki płucnej wywołane bleomycyną, kardiomiopatia spowodowana podawaniem antracyklin, mielosupresja, która powoduje niedokrwistość, leukopenię i infekcję.
- 4. Spowodowane innymi schorzeniami:
  - astma oskrzelowa,
  - POChP,
  - niewydolność krążenia,
  - odma opłucnowa,
  - zwłóknienie płuc,
  - wada zastawki mitralnej/aortalnej,
  - stwardnienie zanikowe boczne rdzenia kręgowego,
  - deformacja ściany klatki piersiowej,
  - otyłość,
  - lęk, ból duchowy.

## PATOMECHANIZM I OCENA DUSZNOŚCI

Patofizjologia duszności została dotychczas słabo poznana. Istotną rolę odgrywają czynniki chemiczne, pobudzające ośrodek oddechowy, oraz napięcie mięśniówki oskrzeli, przepony i mięśni międzyżebrowych. Unerwienie płuc obejmuje pobudzające neurony cholinergiczne układu przywspółczulnego i hamujące neurony adrenergiczne układu współczulnego [3]. W płucach wykryto receptory opioidowe i endogenne opioidy, które pełnią istotną funkcję w patofizjologii duszności [7]. Podstawowe mechanizmy duszności są następujące:

- zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego (zwężenie lub zamknięcie dużego oskrzela przez guz, zespół żyły głównej górnej, skurcz oskrzeli) lub restrykcyjnego (guz płuca, wysięk w jamie opłucnowej),
- zaburzenia wymiany gazowej (zapalenie płuc, rozsiew nowotworowy drogą naczyń chłonnych, masywny naciek nowotworowy, porażenie przepony, serce płucne, jako powikłanie chemioterapii),
- zaburzenia mechaniki oddychania (bolesne przerzuty do żeber, masywne zwłóknienie, odma opłucnowa),
- zaburzenia czynności mięśni oddechowych (zespoły paranowotworowe, np. zespół Lamberta-Eatona, wyniszczenie, zmniejszenie siły mięśniowej w wyniku długotrwałego stosowania glikokortykoidów),
- zaburzenia regulacji oddychania (hiperkapnia, niedokrwistość, zaburzenia psychogenne, przerzuty do mózgu),
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu, zatorowość płucna) [8].

W ostatnich latach, dzięki postępom w zakresie badań obrazowych i technik wizualizacji, udało się zgromadzić większą wiedzę na temat patomechanizmu duszności. Sygnały aferentne z mięśni klatki

piersiowej i przepony przekazywane są do rdzenia przedłużonego, następnie do wzgórza i do kory somatosensorycznej. Prawdopodobnie tą drogą przekazywany jest komponent sensoryczny i nasilenie duszności [10]. Sygnały z dróg oddechowych i płuc są także przekazywane drogą nerwu błędnego do rdzenia przedłużonego, a następnie do ciała migdałowatego, wzgórza, wyspy i kory zakrętu obręczy. Ten komponent odpowiada prawdopodobnie za element afektywny i nieprzyjemne uczucie świadomości występowania duszności. Obie drogi kończą się w korze mózgowej ruchowej, skąd sygnały przekazywane są do pnia mózgu i mięśni oddechowych [11].

Należy podkreślić, że z jednej strony duszność jest objawem subiektywnym, ale z drugiej często stanowi odbicie obiektywnie istniejących zmian patologicznych w obrębie układu oddechowego, krążenia i nerwowo-mięśniowego. W powstawaniu duszności istotną rolę odgrywają hipoksja i hiperkapnia oraz pobudzenie receptorów dróg oddechowych i mięśni biorących udział w oddychaniu. W duszności dochodzi zazwyczaj do wzmożonego wysiłku wentylacyjnego i zwiększenia częstości oddechów, ponadto najczęściej pojawia się lęk. Powoduje to wzrost przestrzeni martwej i zwiększone zużycie tlenu, wywołane zwiększonym wysiłkiem mięśni oddechowych [12]. Niejednokrotnie nasilenie lęku związanego z dusznością prowadzi do pojawienia się napadów paniki oddechowej. Ważny jest aspekt psychologiczny duszności, który często manifestuje się w formie lęku przed uduszeniem. Niejednokrotnie chorzy wyrażają swoje obawy, pytając: „czy się uduszę?”. Istotne jest wówczas upewnienie chorego, że leczenie może łagodzić uczucie duszności.

Właściwa ocena duszności powinna obejmować zarówno obiektywne zmiany patologiczne w układzie oddechowym, jak i subiektywne odczucia chorego. Do oceny natężenia duszności mogą służyć różne skale. Jedną z nich jest skala wizualno-analogowa (*visual analogue scale* – VAS), która wchodzi w skład kwestionariusza oceny objawów ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*) [13, 14]. Skala nasilenia duszności składa się z odcinka długości 100 mm. Początek odcinka, po lewej stronie, opisany jest jako brak duszności, koniec po prawej – duszność najsilniejsza. Chory zaznacza miejsce na odcinku, które odpowiada natężeniu występującej duszności, następnie osoba badająca mierzy odległość zaznaczonego przez chorego miejsca od początku skali. Wynik jest najczęściej podawany w milimetrach. Innym sposobem oceny natężenia duszności jest 5-stopniowa skala słowna, która wchodzi w skład skal oceny objawów kwestionariusza STAS (*Support Team Assessment Schedule* – kwestionariusz oceny pracy zespołu opieki paliatywnej), gdzie 0 oznacza brak duszności, 1 – duszność występuje



rzadko, aktywność chorego jest niezakłócona przez duszność, 2 – duszność o umiarkowanym natężeniu, niekiedy występują dni gorszego samopoczucia, 3 – silna, często występująca duszność, aktywność i koncentracja znacznie ograniczone przez duszność, 4 – bardzo nasilona i ciągła duszność, chory nie myśli o niczym innym [15]. W codziennej praktyce oceny nasilenia duszności dokonuje się na podstawie wywiadu, stopnia sprawności, określenia tolerancji wysiłku wg klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA), nasilenia duszności wg klasyfikacji Borga, skali VAS lub liczbowej oraz kwestionariuszy oceny jakości życia (EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ C-15-PAL, LCSS i FACT-L) [16].

Oprócz zastosowania skal oceny natężenia duszności, niezbędne jest przeprowadzenie właściwej oceny klinicznej chorego, ze szczególnym uwzględnieniem duszności i innych objawów ze strony układu oddechowego. Ważne jest zarówno zebranie dokładnego wywiadu, jak i przeprowadzenie szczegółowego badania przedmiotowego, które powinno obejmować dokładne opukiwanie i osłuchiwanie pól płucnych. W razie potrzeby przeprowadza się badania dodatkowe, które mogą potwierdzić lub wykluczyć podejrzenie przyczyn duszności. Najczęściej wykonuje się zdjęcie przednio-tyłne klatki piersiowej (np. przy podejrzeniu nagromadzenia płynu w jamie opłucnowej), morfologię krwi (np. jeżeli występuje niedokrwistość), niekiedy sprawdza się prężność gazów we krwi (gazometria krwi włosniczkowej lub tętnicznej). To ostatnie badanie wiąże się z koniecznością pobierania krwi, a więc klucza chorych, dlatego zastępuje się je prostszą metodą, rutynowo stosowaną u chorych przebywających na Oddziale Medycyny Paliatywnej Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej UM w Poznaniu – czyli oznaczaniem saturacji krwi tlenem pulsoksymetrem. Istnieją również przenośne kapnografy, przeznaczone do oznaczania stężenia CO<sub>2</sub> we krwi. Należy jednak podkreślić, że nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem duszności a stopniem prężności gazów we krwi. Rzadziej istnieje potrzeba wykonywania dokładniejszych badań obrazowych klatki piersiowej (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy pozytonowa tomografia emisyjna).

## LECZENIE DUSZNOŚCI

Nasilona duszność to objaw, który wpływa negatywnie nie tylko na pacjenta, lecz także na rodzinę i personel opiekujący się chorym, stąd wymaga szybkiego wdrożenia leczenia [17]. Warto podkreślić, że z powodu niewielkiej liczby przeprowadzonych do tej pory kontrolowanych badań klinicznych u chorych na nowotwory nie ustalono jednolitych zasad leczenia duszności. Większość badań poświę-

conych duszności przeprowadzono z udziałem chorych na POChP. Po wyczerpaniu możliwości postępowania przyczynowego, leczenie duszności jest często trudne i nie zawsze skuteczne [18]. Poniżej wymieniono czynniki, które powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z dusznością w przebiegu choroby nowotworowej:

- stopień zaawansowania procesu chorobowego i stan ogólny chorego,
- szybkość postępu choroby,
- obciążenie badaniami dodatkowymi i leczeniem a potencjalne korzyści dla chorego,
- osobiste cele pacjenta,
- przewidywane objawy niepożądane leczenia,
- choroby współistniejące,
- możliwości prowadzenia rehabilitacji.

O ile to możliwe, leczenie duszności powinno polegać na podjęciu próby zahamowania rozwoju nowotworu i usunięciu jej przyczyn (postępowanie przyczynowe). Należy dążyć do ustalenia przyczyn duszności, ponieważ niejednokrotnie, zwłaszcza u chorych w dość dobrym stanie ogólnym, możliwe jest zastosowanie leczenia przyczynowego. Przykładem mogą być chemioterapia, radioterapia lub hormonoterapia wykorzystane w celu zmniejszenia wielkości i aktywności guza. Jeżeli leczenie przyczynowe z różnych względów nie może być prowadzone, należy wdrożyć leczenie objawowe. Trzeba podkreślić, że postępowanie objawowe można stosować równocześnie z leczeniem przyczynowym.

## LECZENIE PRZYZYNOWE

### Zwężenie lub zamknięcie górnych dróg oddechowych

Zamknięcie górnych dróg oddechowych może być spowodowane rozwojem guza pierwotnego lub przerzutowego. Rozwijający się nowotwór może oprócz duszności powodować utrudnione połykanie (dysfagię). W paliatywnym leczeniu onkologicznym guzów głowy i szyi stosuje się chirurgię i radioterapię oraz leczenie cytostatykami. Jeżeli nie jest możliwa kontynuacja leczenia przyczynowego, korzystne efekty można uzyskać, stosując kortykosteroidy. Mechanizm ich działania wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem obrzęku wokół guza. Zazwyczaj podaje się deksametazon w dawce 8–12 mg dziennie przez kilka dni, stopniowo zmniejszając dawkę leku do 2–4 mg dziennie. W przypadku wystąpienia infekcji bakteryjnej okolicy nowotworu mogą pojawić się dolegliwości bólowe związane z obrzękiem wokół guza i dusznością. Wskazane jest wówczas podawanie antybiotyków [19].

## Zwężenie lub zamknięcie oskrzela

Rak oskrzela może być przyczyną zwężenia lub zamknięcia jego światła, co często prowadzi do niedodmy płata lub całego płuca. Utrata funkcji mięszu płucnego może nie spowodować duszności na skutek hipoksji, jednakże zapadnięcie się płata lub całego płuca stanowi bardzo silny bodziec, który wywołuje duszność. Najczęściej stosowanym sposobem leczenia jest radioterapia paliatywna [20]. Chemioterapia może być stosowana w przypadku guzów wrażliwych na leczenie cytostatykami, np. raka drobnokomórkowego płuca. W przypadku obturacji większych oskrzeli wywołanych guzem postępowaniem z wyboru jest napromienianie wiązką zewnętrzną (teleterapia), a w raku drobnokomórkowym płuca również chemioterapia. W przypadku guza zlokalizowanego wewnątrzoskrzelowo stosuje się napromienianie endoskopowe (brachyterapia). Przeprowadza się również zabiegi udrażniające drogi oddechowe, takie jak laseroterapia, krioterapia, koagulacja, założenie stentu do tchawicy i dużych oskrzeli. Zmniejszenie duszności obserwuje się u większości leczonych chorych [21].

## Zespół żyły górnej głównej

Zmiany nowotworowe zlokalizowane w śródpierści mogą wywierać ucisk na żyłę główną górną i spowodować zespół objawów nazywany zespołem żyły głównej górnej (*superior vena cava syndrome* – SVCS). Do najczęściej obserwowanych objawów należą przekrwienie i obrzęk twarzy, górnej części klatki piersiowej i ramion, rozszerzenie żył na szyi i ścianie klatki piersiowej (spowodowane rozwojem krążenia obocznego), chrypka, duszność, omdlenia przy pochyleniu oraz ból i zawroty głowy. Do najczęstszych przyczyn zespołu żyły głównej górnej należy zaliczyć raka płuca (75% przypadków), chłoniaki (15% przypadków) i przerzuty innych nowotworów do węzłów chłonnych śródpierścia (7% przypadków). U niektórych chorych przyczyny mogą być związane z innymi schorzeniami. Objawy mogą pojawić się nagle, choć częściej rozwijają się stopniowo [20].

W leczeniu należy uwzględnić rozpoznanie histologiczne nowotworu. W przypadku raka niedrobnokomórkowego płuca najczęściej stosuje się radioterapię okolicy śródpierścia – zwykle krótki schemat leczenia 5 frakcjami po 4 Gy na pole śródpierściowe. Chemioterapia odgrywa istotną rolę u osób z nowotworami o znacznej wrażliwości na leczenie cytostatykami, zwłaszcza z rakiem drobnokomórkowym płuca i chłoniakami. U niektórych chorych można rozważyć leczenie operacyjne (zakładanie stentów) [22]. W leczeniu objawowym podaje się kortykosteroidy, najczęściej deksameta-

zon drogą dożylną w dawce 16–24 mg na dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepicy w żyłę głównej górnej uzasadnione jest stosowanie heparyny.

## Wysięk opłucnowy

Wysięk opłucnowy występuje zwykle u chorych z nowotworami płuca i przerzutami do opłucnej, najczęściej obserwowanych w raku gruczołu piersiowego. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że średni czas przeżycia od momentu diagnozy wysięku wynosi około roku w raku gruczołu piersiowego i 6 miesięcy w raku płuca [19]. Istotne jest rozważenie, czy nasilenie duszności koreluje z wielkością wysięku, gdyż niewielka ilość płynu w jamie opłucnowej najczęściej nie powoduje silnej duszności, która wywołana jest wówczas inną przyczyną. Leczeniem z wyboru wysięku opłucnowego jest drenaż jamy opłucnowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej – oprócz punkcji, drenażu biernego lub czynnego – zastosowanie znajduje pleuredeza wideotorakoskopowa, podczas której do jamy opłucnej wprowadza się środki wywołujące zrostanie się blaszek opłucnej. Uzasadnieniem dla wdrożenia tej techniki mogą być częste, nawracające wysięki w jamie opłucnowej. Najskuteczniejszy i najlepiej tolerowany jest talk. W ciągu 3 miesięcy u 20–30% chorych dochodzi do nawrotów. Powikłaniami zabiegów mogą być trwające kilka dni dolegliwości bólowe i stany gorączkowe, dlatego należy podkreślić, że celowość tego rodzaju postępowania powinna być zawsze rozważona indywidualnie u każdego chorego. Wielokrotne nakłucia jamy opłucnowej powinny być wykonywane tylko wówczas, kiedy powoduje to uzyskanie znacznego stopnia złagodzenia duszności.

## Limfangioza płucna

Naciek nowotworowy w naczyniach chłonnych płuca wraz z odczynem zapalnym może pojawić się w przypadku zajęcia przez guz węzłów chłonnych wnęki płuca. Do najczęstszych przyczyn należą nowotwory płuc lub przerzuty do węzłów wnęk płucnych raka gruczołu piersiowego, nowotworów przewodu pokarmowego lub gruczołu krokowego [2]. Radiologiczne zmiany pojawiają się dość późno, najczęściej występuje silna duszność spoczynkowa lub przy niewielkim wysiłku, która w bardzo znacznym stopniu ogranicza wszelką aktywność ruchową chorych. Często nasilenie duszności bywa nieproporcjonalnie duże do obserwowanych zmian klinicznych i radiologicznych, niejednokrotnie limfangioza płucna nie jest rozpoznawana. Przyczyna duszności to utrudnienie odpływu chłonki z płuc i prawdopodobnie drażnienie receptorów J. Ponad-

to występuje zmęczenie mięśni oddechowych i zaburzenia dyfuzji tlenu przez pęcherzyki płucne, wywołane gromadzeniem płynu śródmiąższowego. Należy rozważyć możliwość wdrożenia leczenia onkologicznego, o ile pozwala na to stan ogólny chorego. Najczęściej konieczne jest zastosowanie postępowania objawowego, które polega na podawaniu deksametazonu w dawce 8–16 mg dziennie, opioidów, niekiedy w skojarzeniu z anksjolitykiem, i stosowaniu tlenoterapii [23]. Rokowanie w limfanguzie płucnej jest bardzo złe, niezależnie od rodzaju pierwotnego nowotworu.

### Przerzuty do płuc

Przerzuty do płuc występują zwykle w mięsach kościopochodnych, raku nerki, tarczycy, gruczołu piersiowego i krokowego oraz czerniaku złośliwym [19]. Niejednokrotnie mogą przebiegać bezobjawowo. W zależności od wrażliwości guza i stanu ogólnego chorego, należy rozważyć leczenie cytostatykami. Postępowanie objawowe polega na podawaniu opioidów, niekiedy w skojarzeniu z lekami uspokajającymi.

### Płyn w worku osierdziowym

Nagromadzenie płynu w worku osierdziowym spowodowane jest naciekiem lub podrażnieniem osierdzia i może być przyczyną wystąpienia silnej duszności oraz ograniczenia aktywności, co wywołane jest zmniejszonym powrotem krwi do płuc. Do najczęstszych przyczyn należą rak płuca, chłoniaki śródpiersia i rak gruczołu piersiowego [2]. W przypadku dużej ilości płynu może wystąpić tamponada serca, która stanowi zagrożenie dla życia chorego. Konieczne jest wówczas pilne wykonanie nakłucia osierdzia i ewakuacja płynu. Rozpoznanie wysięku w worku osierdziowym potwierdza zdjęcie rentgenowskie, na którym obserwuje się powiększoną sylwetkę serca, oraz badanie echokardiograficzne, dzięki któremu można określić ilość nagromadzonego płynu. Przy mniejszej ilości płynu skuteczne może okazać się leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi bądź kortykosteroidami [19]. Nakłucie worka osierdziowego powinno być wykonane pod kontrolą USG. W nawracającym wysięku stosuje się cewniki do drenażu lub drogą operacyjną wytwarza okienko osierdziowo-opłucnowe lub osierdziowo-otrzewnowe.

### Wodobrzusze

Nagromadzenie znacznej ilości płynu w jamie otrzewnowej powoduje ucisk na przeponę i pojawienie się duszności. Nakłucie jamy otrzewnowej i upust płynu przynosi szybkie ustąpienie duszności

i poprawę samopoczucia chorego. Postępowanie zachowawcze może być skuteczne przy nagromadzeniu mniejszej ilości płynu i niekiedy zapobiega dalszemu zwiększaniu ilości wysięku. Najczęściej stosuje się wówczas furosemid (40–80 mg na dobę) i spironolakton (100–200 mg na dobę) [24]. Przy rozpoznaniu guza wrażliwego na leczenie cytostatykami (rak jajnika, chłoniaki) i w dobrym stanie ogólnym można podjąć próbę chemioterapii. W przypadku szybkiego narastania płynu i objawów z tym związanych celowe jest rozważenie założenia cewnika Tenckhoffa do jamy otrzewnowej, pozwalającego na ciągły drenaż płynu [25].

### Niedokrwistość

Jeżeli niedokrwistość jest przyczyną niewydolności krążenia lub powoduje występowanie duszności podczas wysiłku, należy rozważyć możliwość przetoczenia preparatów koncentratu krwinek czerwonych. Postępowanie takie zwykle przeprowadza się u chorych w dość dobrym stanie ogólnym, u których stężenie hemoglobiny zmniejsza się poniżej poziomu 5–6 mmol/l [26].

### Zapalenie płuc

Infekcje tkanki płucnej stanowią zwykle wskazanie do leczenia antybiotykami, które podawane są najczęściej drogą doustną, rzadziej w przebiegu ciężkich zakażeń drogą pozajelitową. W przypadku chorych umierających zazwyczaj odstępuje się od antybiotykoterapii na rzecz postępowania objawowego, które ma na celu kontrolę bólu, duszności i innych objawów [2]. W leczeniu zapalenia płuc towarzyszącego chorobie nowotworowej stosuje się antybiotyki i terapie wspomagające (leki wykrztuśne, glikokortykoidy, tlenoterapię, kinezyterapię). Układ oddechowy (zwłaszcza płuca) to najczęstsze miejsce lokalizacji zakażeń u chorych na nowotwory. Jest to spowodowane upośledzeniem mechanizmów rzęskowych na skutek osłabionej odporności humoralnej, komórkowej, długotrwałego stosowania antybiotyków i kortykosterydów, inwazyjnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. O ile to możliwe, należy dążyć do leczenia celowanego antybiotykiem lub lekiem przeciwgrzybicznym, wybranym na podstawie wyników badań mikrobiologicznych (badanie płwociny, popłuczyn oskrzelowych, posiew krwi, płynu wysiękowego, badania serologiczne). Popromienne zapalenie płuc jest wskazaniem do stosowania glikokortykoidów.

Jednym z objawów, który często występuje u chorych nieprzytomnych, jest nadmierne gromadzenie wydzieliny w drogach oddechowych. Mówi się wówczas o tzw. oddechu charczącym bądź „odde-



chu umierających”. Objaw ten często bardzo niepokoi rodzinę chorego, która czuje się bezradna. Postępowanie, oprócz wyjaśnienia rodzinie, że pacjent nie cierpi, polega na podawaniu leków o działaniu antycholinergicznym, hamujących sekrecję w drzewie oskrzelowym. Najczęściej podaje się buskolinę drogą podskórną do „motylka” w dawce 40–120 mg na dobę lub skopolaminę tą samą drogą w dawce do 2,5 mg na dobę. Przy znacznym upośledzeniu krążenia obwodowego bardziej skuteczna jest dożylna droga podania wspomnianych leków. Nie zaleca się stosowania ssaka, chyba że istnieje czop śluzu w gardle lub tchawicy, który może być delikatnie usunięty przy użyciu cienkiego cewnika [8].

### Zatorowość płucna

W przypadku wystąpienia masywnego zatoru tętnicy płucnej zwykle obserwuje się silną duszność, ból opłucnowy, kaszel i hipoksemię. Rokowanie jest bardzo złe i w krótkim czasie następuje śmierć. Wskazane jest zapewnienie sedacji, najczęściej poprzez zastosowanie midazolamu i morfiny drogą parenteralną [2]. W przypadku zatorowości płucnej, oprócz postępowania objawowego, podaje się heparynę drobnocząsteczkową bądź – rzadziej – doustne antykoagulanty. Jeżeli wiek chorego przekracza 70 lat, przewidywany czas przeżycia jest krótki (kilka dni lub tygodni) bądź w wywiadzie chory ma epizod krwawienia z wrzodu trawiennego, należy raczej odstąpić od podawania antykoagulantów. Najczęściej podaje się warfarynę drogą doustną, a leczenie powinno być monitorowane [27].

### LECZENIE OBJAWOWE

Omówione powyżej sposoby leczenia przyczynowego duszności, które mają na celu usunięcie przyczyny objawu, w pewnych sytuacjach klinicznych nie mogą być zastosowane. Pozostaje wówczas postępowanie objawowe, przy czym – jak wspomniano wcześniej – leczenie duszności tymi metodami jest trudne i nie zawsze skuteczne.

### Leki rozszerzające oskrzela

Leki z tej grupy stosowane są u chorych z astmą i POChP. Do grupy leków rozszerzających oskrzela należą  $\beta$ -adrenomimetyki, leki cholinolityczne i metyloksantyny:

- $\beta_2$ -mimetyki o krótkim czasie działania stosowane są w czasie ostrych epizodów duszności (salbutamol, terbutalina, fenoterol). Leki te podaje się z inhalatorów ciśnieniowych lub pneumatycznych, ultradźwiękowych, zwanych nebulizatorami. W dawkach leczniczych pobudzają receptory

adrenergiczne  $\beta_2$  w oskrzelach. Dawkowanie: doraźnie 1–2 dawki (100–200  $\mu$ g) w razie skurczu oskrzeli lub z nebulizatora 2,5–5 mg leku, lub wielokrotne podawanie leku z inhalatora do uzyskania zmniejszenia duszności. Leki o długim czasie działania (salmeterol, formoterol) należą do grupy selektywnych agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych i stosowane są co 12 godz. w dawkach 25–50  $\mu$ g (salmeterol) i 12–24  $\mu$ g (formoterol).  $\beta_2$ -mimetyki dostępne są w postaci inhalatorów ciśnieniowych, proszkowych. Najczęstsze działania uboczne to: drżenia mięśni szkieletowych, przyspieszenie czynności serca, bóle głowy i tachykardia [28].

- Leki antycholinergiczne: bromek ipratropium (pochodna atropiny) – stosowany w leczeniu i zapobieganiu skurczowi oskrzeli w POChP, rzadziej w astmie. Lek podaje się z inhalatora ciśnieniowego lub nebulizatora 4 razy na dobę (działa przez ok. 4–6 godz.) w dawce 20–40  $\mu$ g. Jest to czwartorzędowy związek amoniowy rozkurczający oskrzela poprzez długotrwałe, kompetencyjne i odwracalne blokowanie receptorów muskarynowych. Działanie rozpoczyna się po godzinie od podania i utrzymuje się ponad 24 godz., co wiąże się z powolnym odłączaniem leku od receptora. Podawany raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną i ciężką obturacją w przebiegu POChP jest zwykle dobrze tolerowany. Do najczęstszych działań niepożądanych należy suchość w jamie ustnej. Skuteczność leków cholinolitycznych jest mniejsza niż  $\beta$ -adrenomimetyków [29].
- Metyloksantyny – alkaloidy, których działanie rozszerzające oskrzela wiąże się z hamowaniem fosfodiesterazy III, otwarciem kanałów potasowych, zablokowaniem receptorów adrenergicznych (działanie to odpowiada za efekty uboczne: tachykardię, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, refluks żołądkowo-przełykowy). Zahamowanie fosfodiesterazy IV zmniejsza uwalnianie mediatorów zapalnych. Leki z tej grupy rozszerzają oskrzela, pobudzają ośrodek oddechowy, zwiększają jego wrażliwość na  $\text{CO}_2$ , pobudzają kurczliwość mięśni, w tym przepony, zwiększają rzut serca, zmniejszają opór obwodowy, zwiększają perfuzję narządową i powodują diurezę nerkową [30]. Efekty te wykazano u chorych na POChP i astmę, dotychczas nie potwierdzono wspomnianych działań metyloksantyn u chorych z dusznością spowodowaną chorobą nowotworową. Metyloksantyny podaje się najczęściej drogą doustną w postaci preparatów o przedłużonym działaniu. W ostrym napadzie duszności aminofilinę podaje się w powolnym wlewie dożylnym, z powodu możliwości wywołania spadku ciśnienia i zaburzeń rytmu serca. Preparaty teofiliny stosuje się dodatkowo w astmie oskrzelowej przy



braku kontroli objawów i w POChP w każdym stopniu zaawansowania. Dawki dobierane są indywidualnie, niekiedy konieczne jest monitorowanie stężenia leku w surowicy. W ostrym skurczu oskrzeli leki można podawać dożylnie. Początkowa dawka to 5 mg/kg m.c. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu metyloksantyn z uwagi na znaczną toksyczność i niski wskaźnik terapeutyczny. Wiele leków, np. makrolidy, cymetydyna, furosemid, doustne środki antykoncepcyjne, nasila działania uboczne. Palenie papierosów powoduje wzrost klirensu teofiliny, dlatego u pacjentów palących może wystąpić potrzeba stosowania większych dawek leku.

### Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy często znajdują zastosowanie w terapii duszności. Podawanie tej grupy leków jest uzasadnione w astmie i POChP, zwłaszcza w przypadku napadu astmy i zaostrzenia duszności [29]. Próbę leczenia steroidami podejmuje się zwykle u chorych, u których we wspomnianych sytuacjach stosowanie  $\beta$ -adrenomimetyków i metyloksantyn nie przyniosło pozytywnych rezultatów. Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 4–8 mg deksametazonu lub 30–60 mg prednizolonu, poprawę obserwuje się zwykle w ciągu kilku dni. Jeżeli nie ma efektu leku w ciągu 2 tygodni, należy zakończyć leczenie. Inne wskazania do stosowania kortykosteroidów stanowią: zespół żyły głównej górnej, limfangioza płucna, guz zamykający światło tchawicy i głównych oskrzeli, popromienne zapalenie płuc. Należy zwrócić uwagę, zwłaszcza przy dłuższym stosowaniu, na możliwe objawy uboczne terapii glikokortykosteroidami.

W dłuższym okresie stosowania korzystne jest podawanie glikokortykosteroidów drogą wziewną, np. budesonidu. Glikokortykosteroidy wziewne stosuje się w ciężkich postaciach POChP i astmie oskrzelowej. Dostępnych jest wiele preparatów: budesonidu, flutikazonu w postaci inhalatorów ciśnieniowych, proszkowych, preparatów do nebulizacji. Dawki budesonidu zależą od stopnia ciężkości choroby, zwykle wahają się od 200  $\mu$ g do 1600  $\mu$ g na dobę, flutikazonu od 0,1 mg do 1 mg 2 razy na dobę, w POChP 2 razy dziennie 0,5 mg. Miejscowe skutki uboczne to: kandydiaza jamy ustnej, gardła, chrypka, kaszel. Aby zmniejszyć ryzyko tych powikłań, należy zalecać płukanie jamy ustnej i gardła po inhalacji oraz stosowanie spejserów (pojemników do przyjmowania leków wziewnych, które zwiększają ilość efektywnie dostarczanego leku i pomagają wprowadzić lek do płuc, gdzie jego działanie jest najbardziej skuteczne).

### Leki anksjolityczne

Istotną rolę w percepcji duszności odgrywają czynniki psychologiczne. Błędne koło chorobowe, które prowadzi do wystąpienia napadów paniki oddechowej, polega na nasileniu duszności przez narastający niepokój, co z kolei powoduje duszność i związany z nią wzmożony lęk, który z kolei nasila duszność. U chorych z depresją i lękiem częściej występują napady duszności niż u pacjentów bez wymienionych objawów. W tej grupie chorych istotną rolę odgrywa postępowanie nefarmakologiczne, oparte na technikach relaksacyjnych i fizjoterapii. Korzystne efekty powoduje podawanie leków przeciwdepresyjnych, choć brakuje wyników badań stosowania tej grupy leków u chorych z dusznością. Benzodiazepiny stosuje się w leczeniu duszności z towarzyszącym lękiem. Wykazują one synergistyczne działanie z opioidami, hamujące ośrodek oddechowy [2].

W badaniach u chorych z dusznością w przebiegu POChP wykazano korzystne efekty diazepam, stosowanego w dawce 25 mg/dobę [31]. Przyjmuje się, że korzystne efekty leku wywołane są działaniem anksjolitycznym i sedatywnym. W leczeniu objawowym duszności najczęściej stosuje się midazolam – benzodwiazepinę o krótkim okresie działania (2–3 godz.), który można podawać zarówno drogą doustną (tabletki 7,5 i 15 mg), jak i podskórną, dożylną lub, rzadziej, doodbytniczą (ampułki 5 mg/1 ml). Dawki leku dobiera się indywidualnie i zwykle nie przekraczają one 30 mg na dobę. Midazolam jest szczególnie przydatny u chorych z napadami paniki oddechowej, kiedy podanie 1–3 mg, najczęściej drogą podskórną lub dożylną, pozwala na skuteczne uspokojenie chorego i złagodzenie duszności [2, 8, 32]. Objawem ubocznym, który może wystąpić podczas podawania tego leku, jest senność. Do tej pory przeprowadzono niewiele badań dotyczących oceny przydatności midazolamu w leczeniu objawowym duszności. W jednym z kontrolowanych badań klinicznych porównywano skuteczność i działania niepożądane morfiny i midazolamu w objawowym leczeniu duszności w przebiegu choroby nowotworowej. Obydwa leki skutecznie łagodziły duszność, przy czym midazolam okazał się skuteczniejszy, przy nieznacznej senności, która była głównym objawem niepożądanym, obserwowanym podczas podawania obydwu leków [33].

Oprócz leków o krótkim okresie półtrwania można stosować również benzodwiazepiny o średnio długim czasie działania (lorazepam, najczęściej podjęzykowo). Skuteczność i bezpieczeństwo równoczesnego zastosowania lorazepamu podawanego w dawce 1 mg podjęzykowo z morfiną bądź hydromorfonem o natychmiastowym uwalnianiu, podawanymi drogą doustną w dawkach miareczkowa-

nych, wykazano w prospektywnym badaniu bez randomizacji u 26 chorych z zaawansowanym nowotworem o różnej lokalizacji. W badaniu nie zaobserwowano wzrostu  $p\text{CO}_2$  i spadku  $p\text{O}_2$  (mierzonych pulsoksymetrem) ani objawów depresji oddechowej, jedynie spadek częstości oddechów, przy równoczesnym zmniejszeniu nasilenia duszności w spoczynku i podczas wysiłku [34].

Z innych leków należy wymienić neuroleptyki pochodne fenotiazyny: chlorpromazynę i prometazynę, które okazały się skuteczne w leczeniu duszności. Chlorpromazyna podawana w dawce 25 mg razem z morfiną w dawce 10 mg pozwoliły na uzyskanie poprawy kontroli duszności u chorych z rozległymi przerzutami do płuc [35]. U chorych na POChP prometazyna podawana w dawce 125 mg spowodowała istotną poprawę kontroli duszności [36]. Nie stwierdzono zmian w funkcji tkanki płucnej ani w ciśnieniu parcjalnemu gazów we krwi w spoczynku i podczas wysiłku, dlatego uznano, że lek zmniejsza uczucie duszności. Leki z grupy neuroleptyków powodują jednak liczne objawy uboczne, m.in. efekty przeciwcholinergiczne, spadki ciśnienia tętniczego, obniżenie progu występowania drgawek i objawy pozapiramidowe, w związku z czym preferuje się stosowanie benzodwiazepin, które pozbawione są wspomnianych działań. Do leków o działaniu anksjolitycznym należy również bupiron (tabletki 5 i 10 mg), który działa agonistycznie na receptory serotoniny i powoduje pobudzenie ośrodka oddechowego [37]. Do chwili obecnej nie przeprowadzono u chorych na nowotwory kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania bupironu w duszności spowodowanej chorobą nowotworową.

## Opioidy

Pomimo obserwowanych większych korzyści podczas stosowania midazolamu, ze względu na krótki czas obserwacji (5 dni) w cytowanym badaniu [33] i dotychczasowe znaczne doświadczenie kliniczne, nadal postępowaniem z wyboru w objawowym leczeniu duszności spoczynkowej w zaawansowanej chorobie nowotworowej i POChP są opioidy, stosowane drogą doustną i pozajelitową. Mechanizm działania jest złożony. Opioidy wpływają na wrażliwość neuronów ośrodka oddechowego w pniu mózgu, na hiperkapnię, hipoksję i wysiłek oddechowy. Obniżenie tej wrażliwości prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi wentylacyjnej. Miareczkowanie opioidu pozwala na ustalenie dawki, przy której dochodzi do zmniejszenia duszności bez zahamowania ośrodka oddechowego [38].

Lekiem pierwszego rzutu jest morfina, która poprzez dotarcie do receptorów opioidowych w płucach działa nie tylko ośrodkowo, ale i obwodo-

wo. U chorych, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów, początkowa jednorazowa dawka morfiny w leczeniu duszności jest zwykle mniejsza niż w leczeniu bólu (2,5–5 mg doustnie, 2–3 mg podskórnie, 1–2 mg dożylnie). Morfina u osób zdrowych powoduje zmniejszenie częstości oddechów, wentylacji pęcherzykowej i odpowiedzi na hiperkapnię i hipoksję. Efekty opioidów nasila zmniejszona rezerwa oddechowa, która występuje w chorobach tkanki płucnej, starszym wieku i deformacjach klatki piersiowej oraz przy podawaniu innych leków powodujących depresję oddychania. Przewlekłe stosowanie opioidów powoduje tolerancję na depresję oddechową. Odpowiedź na hiperkapnię powraca po kilku miesiącach podawania metadonu, odpowiedź na hipoksję pozostaje zahamowana [19]. Mechanizm działania morfiny w duszności polega na działaniu depresyjnym na ośrodek oddechowy. Ponadto morfina powoduje zmniejszenie objętości oddechowej, zmniejszenie odpowiedzi na hiperkapnię przez działanie na chemoreceptory centralne w mózgowiu. Może także zmniejszać odpowiedź ciała tętnicy szyjnej na hipoksję. Zmniejsza zużycie tlenu i zwiększa tolerancję wysiłku u chorych na POChP [39]. Być może efekty te wywołane są działaniem morfiny na receptory opioidowe, zlokalizowane w płucach [40]. Małe dawki morfiny podawane drogą doustną wywołują łagodny efekt depresyjny oddychania, przypuszczalnie powoduje to ulgę w duszności. Efekt depresyjny jest prawdopodobnie kompensowany przez rezerwę oddechową, dlatego nie występuje niewydolność oddechowa. Morfina wywiera efekt anksjolityczny przez receptory opioidowe we wzgórzu, ciele migdałowatym i korze czołowej. Powoduje bradykardię i obniżenie ciśnienia, spowodowane rozszerzeniem naczyń krwionośnych, oraz zmniejszenie obciążenia wstępnego [23].

Morfinę podaje się w duszności najczęściej drogą doustną, jednorazowa dawka początkowa u chorych nieleczonych wcześniej opioidami wynosi zazwyczaj 5 mg. U chorych wyniszczonych, powyżej 65. roku życia lub z niewydolnością nerek jednorazowa dawka początkowa wynosi zwykle 2,5 mg. W razie potrzeby dawki zwiększa się zwykle o 50%, także u chorych, u których pojawiła się duszność, a wcześniej otrzymywali lek z powodu silnego bólu. U większości chorych kontrolę duszności można uzyskać podczas leczenia niskimi dawkami morfiny (do 90 mg na dobę) [19]. W przypadku nasilonej duszności lepszy efekt terapeutyczny uzyskuje się podczas stosowania ciągłego wlewu drogą podskórną lub dożylną morfiny i midazolamu. Równoczesne podawanie opioidów i anksjolityków pozwala na kontrolę duszności i zmniejszenie lęku chorego.

Korzystne efekty uzyskiwane są u chorych z dusznością spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową, leczonych morfiną w nebulizacji [41]. Morfina podawana tą drogą działa prawdopodobnie bezpośrednio na receptory opioidowe zlokalizowane w drogach oddechowych [42]. Korzystne efekty morfiny podawanej drogą nebulizacji nie zostały dotychczas jednoznacznie potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych [43]. Być może jest to związane z różnymi technikami stosowanymi do podawania morfiny w nebulizacji, a co za tym idzie – rozmiarem cząstek leku i działaniem na receptory opioidowe w drogach oddechowych i tkance płucnej [44]. Podczas rozpoczynania leczenia morfiną w nebulizacji należy pamiętać o możliwości wystąpienia kurczu oskrzeli, dlatego przed rozpoczęciem zabiegu należy zabezpieczyć dostęp do żyły i w razie potrzeby podać leki rozszerzające oskrzela (metyloksantyny, glikokortykoidy). Nie należy podawać morfiny drogą wziewną u chorych z astmą, ponieważ morfina powoduje uwalnianie histaminy, co może spowodować napad duszności i objawy wstrząsu. Początkowa dawka morfiny podawanej w nebulizacji wynosi zwykle 5–10 mg. W razie potrzeby dawki można zwiększać, zazwyczaj do 50 mg, co 4 godz., co pozwala na kontrolę duszności. Skuteczność stosowania opioidów w duszności potwierdzają przeglądy systematyczne, przy czym korzystne efekty dotyczą systemowo (doustnie i parenteralnie) podawanych opioidów, natomiast nie wykazano do tej pory korzyści z podawania opioidów w nebulizacji [45–47].

Do tej pory nie przeprowadzono badań porównujących zastosowanie różnych opioidów w leczeniu duszności u chorych na nowotwory. Niektóre doniesienia wskazują na skuteczność hydromorfonu w leczeniu duszności u chorych w opiece paliatywnej [48]. Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje stosowanie fentanylu u chorych z dusznością. Korzyści obserwowano u 3 chorych podczas stosowania fentanylu donosowo [49] i u 4 chorych, u których cytrynian fentanylu podawano do jamy ustnej przezśluzówkowo [50]. Wydaje się, że przezskórny fentanyl nie powinien być stosowany w leczeniu duszności z powodu możliwości wywołania sztywności mięśni klatki piersiowej, zwłaszcza u chorych z kacheksją [51]. Buprenorfina w postaci plastrów także wydaje się mało przydatna do leczenia ciężkiej duszności, choć brak na ten temat badań klinicznych. U chorych z nasiloną dusznością oba leki można zastąpić morfiną podawaną parenteralnie, z miareczkowaniem dawki, bądź stosować równoległą terapię morfiną krótko działającą, podawaną we frakcjach lub w sposób ciągły. W duszności o niewielkim i umiarkowanym nasileniu skuteczne mogą się okazać kodeina i dihydrokodeina, zwłaszcza u chorych ze współistniejącym kaszlem [46, 52].

## Inne leki stosowane w leczeniu duszności

Leki miejscowo znieczulające w nebulizacji prawdopodobnie zmniejszają pobudzenie receptorów J w tkance płucnej, co powoduje łagodzenie duszności [3]. W niektórych badaniach uzyskano złagodzenie kaszlu, natomiast nie zaobserwowano zmniejszenia duszności podczas stosowania lignokainy w nebulizacji [53]. Efektem ubocznym leczenia może być skurcz oskrzeli, częściej obserwowany po stosowaniu bupiwakainy niż lignokainy [54]. Podobnie jak podczas podawania opioidów drogą wziewną, przed rozpoczęciem leczenia anestetykami w nebulizacji należy założyć wenflon i przygotować leki rozszerzające oskrzela do podania drogą dożylną w razie wystąpienia kurczu oskrzeli. Po zabiegu chorzy nie powinni jeść i pić przez około godzinę z powodu zniesienia odruchu gardłowego. Niekiedy chorzy skarżą się na nieprzyjemny smak w ustach podczas nebulizacji, z tego powodu mogą po zabiegu przepłukać jamę ustną bez połykania płynu.

Kanabinoidy wywierają efekty poprzez wpływ na receptory dla kanabinoidów znajdujące się ośrodkowo i obwodowo. Nabilon (kapsułki 1 mg) to syntetyczna pochodna kanabinoidów. Lek zwiększa wrażliwość ośrodkowego na CO<sub>2</sub>, co powoduje stymulację wentylacji przy jednoczesnej sedacji. Zastosowanie nabilonu skutkuje rozszerzeniem oskrzeli i zmniejszeniem uczucia duszności, obarczone jest jednak dość licznymi działaniami niepożądanymi (zaburzenia nastroju, spadek ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia), z tego powodu nabilon jest przeciwwskazany u chorych z migotaniem przedsionków i niewydolnością krążenia [19]. Lek podaje się najczęściej u chorych z łekiem i nasiloną dusznością w przebiegu limfangiozy płucnej lub niewydolności oddechowej z powodu przewlekłych chorób płuc, kiedy istnieje ryzyko niewydolności oddechowej z powodu hiperkapni podczas podawania konwencjonalnych leków wywołujących sedację. Początkowo lek podaje się 2 razy dziennie po 0,1 mg, stopniowo zwiększając dawkę do 4 razy dziennie po 0,25 mg [35]. Do tej pory nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych porównujących skuteczność leczenia nabilonem z benzodwiazepinami bądź morfiną.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują syntezę prostaglandyn, których wydzielanie jest zwiększone podczas wysiłku. Prostaglandyny stymulują receptory płucne J, co powoduje nasilenie duszności. Istnieją więc teoretyczne przesłanki do stosowania tej grupy leków w leczeniu duszności. Indometacyna zmniejsza uczucie duszności u zdrowych ochotników po znacznym wysiłku [55]. Efektów tych nie potwierdzono u chorych na POChP. U chorych z dusznością wywołaną niewydolnością krąże-



nia stosuje się blokery konwertazy, leki moczopędne i  $\beta$ -adrenolityki.

Niektóre doniesienia wskazują na korzyści stosowania furosemidu w nebulizacji (rozszerzenie oskrzeli i zmniejszenie nasilenia duszności), w niewielkiej dawce (20–40 mg), przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia, bez wywołania znaczącej diurezy. Mechanizm działania polega na pobudzeniu receptorów dróg oddechowych wrażliwych na rozciąganie i śródmiąższowych receptorów J, co powoduje zmiany przekazywania sygnałów do mózgowia [56].

## Tlenoterapia

Tlen w leczeniu duszności jest stosowany w przewlekłych schorzeniach układu krążenia i oddechowego, gdzie u wybranych chorych pozwala na uzyskanie korzyści terapeutycznych. Niektóre doniesienia wskazują na przydatność tlenoterapii (łagodzenie duszności i poprawa samopoczucia) u chorych z dusznością w przebiegu nowotworu [57], choć inne nie wykazują korzyści, także u chorych z hipoksją [58]. Problem ten będzie zapewne stanowił przyczynek do przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania tlenoterapii u chorych z dusznością w przebiegu nowotworu.

Tlenoterapia odgrywa prawdopodobnie pozytywną rolę w łagodzeniu duszności związanej z występowaniem hipoksji. Klinicznym objawem hipoksji jest najczęściej sinica centralna, obserwuje się zasinienie warg i języka. Potwierdzenie hipoksemii stanowi spadek saturacji krwi tlenem, poniżej 90%, który można zaobserwować, stosując pulsoksymetrię. W przeciwieństwie do gazometrii krwi tętniczej, pulsoksymetria jest nieinwazyjną metodą oceny ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi. Ostre stany hipoksemii występują w przebiegu astmy oskrzelowej, niewydolności krążenia, zatorowości płucnej, odmy opłucnowej i infekcji tkanki płucnej. Przewlekła hipoksja może towarzyszyć zwężeniu światła tchawicy przez guz, limfangiozie płucnej i niewydolności lub porażeniu mięśni oddechowych [2]. Wstępne, kontrolowane badania kliniczne wykazały większą skuteczność mieszaniny helu z tlenem, w porównaniu z tlenem podawanym samodzielnie, w łagodzeniu duszności u chorych na nowotwór [59].

Tlenoterapię stosuje się często w domach chorych, dzięki koncentratorom zasilanym prądem, co zapewnia ciągle bądź doraźne stosowanie tlenoterapii. Udowodniona jest rola tlenoterapii w leczeniu objawowym duszności spoczynkowej i wysiłkowej u chorych na POChP i z hipokseją. Zazwyczaj stosuje się niewielkie przepływy tlenu (1–3 l/min). U chorych z przewlekłymi schorzeniami płuc i hiperkapnią osłabiony jest odruch przyspieszenia oddychania wywołany hiperkapnią, dlatego u tych

pacjentów wentylacja opiera się głównie na hipoksji. W takiej sytuacji zbyt duży przepływ tlenu lub maska, która powoduje zbyt duże stężenie wdychanego przez chorego tlenu, mogą spowodować zmniejszenie hipoksji. Ponieważ hiperkapnia nie jest bodźcem do szybszego oddychania, może dojść do zwolnienia oddechu, aż do jego zatrzymania. U chorych poddawanych tlenoterapii zaleca się stosowanie cewników donosowych, gdyż maska powoduje wysuszenie śluzówek jamy ustnej, utrudnia przyjmowanie płynów i komunikację z najbliższymi. Wskazane jest smarowanie śluzówek nosa kremem w celu zapobieżenia podrażnieniu okolicy cewnika.

## Inne sposoby postępowania

W duszności o niewielkim i umiarkowanym natężeniu pozytywne efekty może przynieść postępowanie niefarmakologiczne. Uczucie duszności może złagodzić zapewnienie lepszej wentylacji oraz ochłodzenie twarzy poprzez otwarcie okna bądź włączenie wiatraka przy łóżku chorego [60]. Obecność rodziny oraz zapewnienie ciągłego kontaktu z zespołem opiekującym się chorym stanowią istotne czynniki, które zmniejszają niepokój pacjenta. Niekiedy przy pojawianiu się silnej duszności podczas wysiłku zaleca się unikanie czynności powodującej wystąpienie napadu duszności. Pozytywną rolę mogą odgrywać ćwiczenia oddechowe (nauka głębokich, bardziej efektywnych oddechów). Istotną jest terapia relaksacyjna, która może poprawić samopoczucie chorych. Bardzo ważną rolę odgrywa edukacja rodziny, która powinna zostać dokładnie poinformowana o możliwych sposobach pomocy choremu, zwłaszcza podczas napadów paniki oddechowej. Niekiedy w takiej sytuacji wystarczy dodatkowa dawka morfiny lub midazolamu podana drogą doustną lub podskórną [61]. W razie trudności wskazany jest kontakt rodziny z lekarzem lub pielęgniarką.

Postępowanie niefarmakologiczne obejmuje:

- prawidłową komunikację z chorym; duszności często towarzyszy lęk, zwłaszcza u chorych, których nie poinformowano o chorobie i rokowaniu (panika oddechowa, czyli napad duszności połączony z lękiem przed uduszeniem); należy zapewnić choremu poczucie bezpieczeństwa, zachęcić do opanowania hiperwentylacji poprzez wolniejsze, głębokie oddychanie,
- modyfikację warunków otoczenia (wietrzenie, nawilżanie powietrza),
- edukację chorego i rodziny: nauka skutecznego oddychania oraz odkrztuszania, ćwiczenia oddechowe pozwalające na naukę głębokich, bardziej efektywnych oddechów,
- odsysanie zalegającej wydzieliny, gdy chory nie może sam jej odkrztusić,



- odpowiednią podaż płynów, umożliwiającą rozrzedzenie wydzieliny,
- psychoterapię w celu łagodzenia lęku.

W przypadku duszności odpornej na leczenie sedacja jest akceptowanym sposobem, który pozwala na złagodzenie duszności, co wiąże się jednak z ograniczeniem świadomości chorych. Konieczne jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta bądź rodziny przed zastosowaniem sedacji. Zalecane leki to zwykle benzodwazepiny, najczęściej midazolam, w połączeniu z morfiną, rzadziej lewomepromazyna bądź propofol [62].

## PODSUMOWANIE

Leczenie duszności u chorych na nowotwory pozostaje trudnym problemem terapeutycznym i stanowi wyzwanie dla lekarzy, pielęgniarek i innych osób opiekujących się pacjentami, zwłaszcza w zaawansowanej fazie choroby. Pomimo stałego postępu nadal brakuje dobrze udokumentowanych, kontrolowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby na ustalenie skutecznych sposobów postępowania objawowego w duszności. Obecnie zaleca się dążenie do ustalenia przyczyny duszności poprzez dokładną ocenę i znajomość patomechanizmu oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia przyczynowego [63]. W zaawansowanej fazie choroby głównym celem leczenia jest uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia chorych, dlatego wzrasta rola leczenia objawowego, które może być stosowane samodzielnie bądź razem z leczeniem przyczynowym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Prabhakar N.R. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2287-2295.
2. Ahmedzai S. Palliation of respiratory symptoms. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G.W.C., MacDonald N. (red.). Oxford University Press, Oxford 1997; 349-378.
3. Davis C.L. The Therapeutics of Dyspnoea. *Cancer Surv* 1994; 21: 85-98.
4. Reuben D.B., Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 1986; 89: 234-236.
5. Higginson I., McCarthy M. Measuring symptoms in terminal cancer: are pain and dyspnoea controlled? *J Roy Soc Med* 1989; 82: 264-267.
6. Heyes-Moore L., Ross V., Mullee M.A. How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer. *Palliat Med* 1991; 5: 20-26.
7. Frossard N., Barnes P.J. Mu – Opioid receptors modulate non – cholinergic constrictor nerves in guinea – pig airways. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 519-522.
8. Cachia E., Ahmedzai H.S. Breathlessness in cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1116-1123.
9. Dudgeon D.J., Lertzman M. Dyspnoea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 212-219.
10. Von Leupold A, Dahme B. Cortical substrates for the perception of dyspnoea. *Chest* 2005; 128: 345-354.
11. Parsons L.M., Egan G., Liotti M. i wsp. Neuroimaging evidence implicating cerebellum in the experience of hypercapnia and hunger for air. *PNAS* 2001; 4: 2041-2046.
12. Johanson G.A. Should opioids or sedatives be used for dyspnoea in end – stage disease? *Am J Hosp Care* 1990; 4: 12-13.
13. Bruera E., Kuehn N., Miller M.J. i wsp. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9.
14. Majkovicz M., Czuszyńska Z., Leppert W. i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
15. Higginson I. Support Team Assessment Schedule. W: *Clinical Audit in Palliative Care*. Higginson I. (red.). Radcliffe Medical Press, Oxford 1993; 182-186.
16. Bausewein C., Booth S., Gysels M. i wsp. Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *J Palliat Med* 2010; 13: 1109-1118.
17. Cohen M.H., Johnston Anderson A., Krasnow S.H. Treatment of intractable dyspnoea: clinical and ethical issues. *Cancer Invest* 1992; 10: 317-321.
18. De Conno F., Spoldi E., Caraceni A. i wsp. Does pharmacological treatment affect the sensation of breathlessness in terminal cancer patients? *Palliat Med* 1991; 5: 237-243.
19. Cowcher K., Hanks G.W. Long-term management of respiratory symptoms in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 320-330.
20. Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 33-47.
21. Jassem E., Jassem J. Wewnątrzskrzelowe metody leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca. *Nowotwory* 1996; 46: 133-141.
22. Kozak J., Turwoń A. Zespół Żyły Głównej Górnej. *Onkol Pol* 1998; 3-4: 153-157.
23. Krajnik M. Duszność. W: *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 2320-2324.
24. Sharma S., Walsh D. Management of symptomatic malignant ascites with diuretics: two case reports and a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 237-242.
25. Mullard A.P., Bishop J.M., Jibani M. Intractable malignant ascites: an alternative management option. *J Palliat Med* 2011; 14: 251-253.
26. Leppert W., Łuczak J. Objawy ze strony układu oddechowego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Nowa Med* 2000; 97: 2-13.
27. Jassem E. Duszność w zatorowości płucnej. W: *Duszność w zaawansowanych stanach chorobowych – przyczyny i postępowanie*. Jassem E. (red.). Via Medica, Gdańsk 2003; 71-78.
28. Mróz R.M., Skopiński T., Hołownia A. i wsp. Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – bronchodylatacja i przeciwwzapalna terapia celowana. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 32-38.
29. Tarchalska-Kryńska B. Leki stosowane w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. W: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*, Kostowski W., Herman Z.S. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 708-730.
30. Aubier M., Murciana D., Viires N. i wsp. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline: role of extracellular calcium. *J Appl Physiol* 1983; 54: 460-464.
31. Mitchell-Heggs P., Murphy K., Minty K. i wsp. Diazepam in the treatment of dyspnoea in the pink puffer syndrome. *Quarter J Med* 1980; 49: 9-20.
32. De Sousa E., Jepson B.A. Midazolam in terminal care. *Lancet* 1988; 9: 67-68.

33. Navigante A.H., Castro M.A., Cerchietti L.C. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 820-830.
34. Clemens K.E., Klaschik E. Dyspnoea associated with anxiety-symptomatic therapy with opioids in combination with lorazepam and its effect on ventilation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 2010; opublikowano online. doi: 10.1007/s00520-010-1058-8.
35. Ventafridda V., Spoldi E., De Conno F. Control of dyspnoea in advanced cancer patients. *Chest* 1990; 6: 1544-1545.
36. Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M. Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *BMJ* 1981; 283: 343-346.
37. Mendelson W.B., Maczaj M., Holt J. Buspiron administration to sleep apnea patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 71-72.
38. Enck R. The management of dyspnoea. *Am J Hosp Palliat Care* 1989; 4: 11-12.
39. Bruera E., Macmillan K., Pither J. i wsp. Effects of morphine on the dyspnoea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 341-344.
40. Zebraski S.E., Kochenash S.M., Raffa R.B. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnoea. *Life Sci* 2000; 66: 2221-2231.
41. Quelch P.C., Faulkner D.E., Yun J.W.S. Nebulized opioids in the treatment of dyspnoea. *J Palliat Care* 1997; 13: 48-52.
42. Krajnik M., Schäfer M., Sobański P. i wsp. Local pulmonary opioid network in patients with lung cancer: a putative modulator of respiratory function. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 139-149.
43. Davis C., Penn K., A'Hern R. i wsp. Single dose randomised controlled trial of nebulized morphine in patients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1999; 10: 64-65.
44. Krajnik M., Podolec Z., Siekierka M. i wsp. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, and gasometric parameters. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 747-757.
45. Ben-Aharon I., Gafter-Gvili A., Paul M. i wsp. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2396-2404.
46. Viola R., Kiteley C., Lloyd N.S. i wsp. Supportive Care Guidelines Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008; 16: 329-337.
47. Jennings A.I., Davies A.N., Higgins J.P. i wsp. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939-944.
48. Clemens K.E., Klaschik E. Effects of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnoea. *Support Care Cancer* 2008; 16: 93-99.
49. Sitte T, Bausewein C. Intranasal fentanyl for episodic breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: e3-e6.
50. Gauna A.A., Kang S.K., Triano M.L. i wsp. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *J Palliat Med* 2008; 11: 643-648.
51. Zyllicz Z., van Rijn-van der Plaat L.L. Fentanyl may increase breathlessness in a patient with motor neuron disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 199-200.
52. Leppert W. Dihydrocodeine as an analgesic for the treatment of moderate to severe chronic pain. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 494-506.
53. Wilcock A., Corcoran R., Tattersfield A.E. Safety and efficacy of nebulized lignocaine in patients with cancer and breathlessness. *Palliat Med* 1994; 8: 35-38.
54. Howard P., Cayton R.M., Brennan S.R. i wsp. Lignocaine aerosol and persistent cough. *Brit J Dis Chest* 1977; 71: 19-24.
55. O'Neill P.A., Stark R.D., Morton P.B. Do prostaglandins have a role in breathlessness? *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 22-24.
56. Kohara H., Ueoka H., Aoe K. i wsp. Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnoea. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 962-967.
57. Bruera E., Stoutz N.D., Valasco-Leiva A. i wsp. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13-14.
58. Clemens K.E., Quednau I., Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. *Support Care Cancer* 2009; 17: 367-377.
59. Ahmedzai S.H., Laude E., Robertson A. i wsp. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004; 90: 366-371.
60. Corner J., Plant H., A'Hern R. i wsp. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 299-305.
61. Thomas J.R., von Gunten C.F. Management of dyspnea. *J Support Oncol* 2003; 1: 23-34.
62. Elsayem A., Curry III E., Boohene J. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the palliative care unit of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2009; 17: 53-59.
63. Mahler D.A., Selecky P.A., Harrod C.G. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Practical guidance from the American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 160-166.