

<sup>1</sup>Ewa Jassem, <sup>2</sup>Jacek Jassem<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Gdańsku<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

# Duszność w przebiegu raka płuca

## Dyspnea in patients with lung cancer

### Streszczenie

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów. Wyniki jego leczenia są złe, a odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 10%. W Polsce w chwili rozpoznania do radykalnego leczenia kwalifikuje się około 15% chorych. Oznacza to, że w większości przypadków leczenie ma charakter paliatywny. Duszność stwierdza się u 40–60% chorych na raka płuca, a jej częstość wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby. W pracy przedstawiono najczęstsze przyczyny i mechanizmy powstawania duszności u chorych na raka płuca. W części dotyczącej leczenia duszności przedstawiono rolę chemio- i radioterapii oraz leczenia wewnątrzoskrzelowego. Ponadto omówiono wskazania i technikę wykonywania pleurodezy oraz znaczenie leczenia wspomagającego.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, duszność

### Abstract

Lung cancer is the most common human malignancy. Treatment of this tumor is still unsatisfactory and five-year survival rates do not exceed 10%. In Poland, at presentation only 15% of patients are suitable for curative treatment and the remaining receive palliative care. Dyspnea occurs in 40–60% of lung cancer patients and is associated with tumor advancement.

In this review mechanisms and etiology of dyspnea are presented. A focus is given to chemotherapy, radiotherapy and endobronchial procedures. Addressed are also pleurodesis and supportive treatment.

**Key words:** lung cancer, dyspnea

### Wprowadzenie

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów. W Polsce na tę chorobę zapada rocznie około 20 000 osób [1]. Jednocześnie wyniki leczenia raka płuca są złe, a odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 10% [2]. Przyczyną tej niezadowolającej sytuacji są szczególne cechy biologiczne i kliniczne tego nowotworu, a także jego późne rozpoznawanie. W Polsce w chwili rozpoznania do radykalnego leczenia kwalifikuje się około 15% chorych [2]. Oznacza to, że u większości chorych leczenie ma charakter paliatywny.

Jedną z najczęstszych dolegliwości towarzyszących rakowi płuca jest duszność. Objaw ten stwier-

dza się u 40–60% chorych na ten nowotwór [3]. Częstość duszności ściśle się wiąże z zaawansowaniem choroby. W stopniu zaawansowania IIIb i IV występuje ona u większości chorych [4, 5].

### Przyczyny duszności u chorych na raka płuca

Przyczyny powstawania duszności w przebiegu raka płuca są różnorodne, a w wielu przypadkach złożone (tab. 1). Do najczęstszych należą: zwężenie lub zamknięcie dużych dróg oddechowych spowodowane wewnątrzoskrzelowym wzrostem lub uciskiem guza rozwijającego się na zewnątrz oskrzela, naciekanie dużej objętości mięszu płucnego, zespół

Adres do korespondencji: dr hab. med. Ewa Jassem  
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy AM w Gdańsku, tel. +48 (0 prefiks 58) 349 25 06



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644–115X

**Tabela 1. Przyczyny występowania duszności w przebiegu raka płuca**

- 
1. Związane z obecnością pierwotnego guza
    - zwężenie lub zamknięcie dużych oskrzeli, tzw. centralny guz z niedodmą
    - naciekanie znacznych obszarów mięszu płucnego, np. rak pęcherzykowo-oskrzelikowy
    - krwawienia — zamykanie dróg oddechowych przez skrzeplinę
  2. Związane z szerzeniem się nowotworu w obrębie klatki piersiowej
    - naciekanie limfatycznego zrębu płuca, *lymphangitis carcinomatosa*
    - ucisk lub naciekanie żyły głównej górnej, tzw. zespół żyły głównej górnej
    - naciekanie nerwu przeponowego, porażenie przepony
    - ucisk lub naciekanie układu bodźco-przewodzącego serca, zaburzenia rytmu serca
    - naciekanie ściany klatki piersiowej, powłóczenie klatki piersiowej spowodowane bólem
    - naciekanie śródpiersia, zaburzenia hemodynamiki serca
    - naciekanie opłucnej lub zaburzenia odpływu płynu opłucnowego, wysięk w jamie opłucnej
    - naciekanie osierdzia lub mięśnia sercowego, wysięk w jamie osierdzia
  3. Związane z szerzeniem się procesu poza obręb klatki piersiowej
    - przerzuty do żeber, zaburzenie mechaniki oddychania
    - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia ośrodkowej regulacji oddychania
    - mnogie przerzuty do płuc, ubytek mięszu
  4. Związane z występowaniem zespołów paranowotworowych
    - zaburzenia krzepnięcia, zatorowość płucna, zakrzepica żyły głównej górnej
    - wyniszczenie nowotworowe, osłabienie siły mięśniowej
    - zespoły neurologiczne, np. zespół pseudomiasteniczny Lamberta-Eatona
    - uszkodzenie układu krwiotwórczego, niedokrwistość
- 

żyły głównej górnej, wysięk opłucnowy i odległe przerzuty. Przyczyną duszności mogą być także niektóre paranowotworowe zespoły, to znaczy zespoły objawów powstające w wyniku wydzielania biologicznie czynnych substancji przez komórki raka lub przez organizm w następstwie rozwoju nowotworu.

U wielu chorych na raka płuca dodatkową przyczyną duszności jest współistnienie przewlekłych chorób układu oddechowego lub układu krążenia. Dotyczy to zwłaszcza osób od wielu lat palących tytoń, które stanowią przeważającą większość wśród chorych na raka płuca. Typowym przykładem tego typu schorzeń jest przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba wieńcowa i niewydolność krążenia. Ponadto u chorych na raka płuca często dochodzi do rozwoju wtórnych zakażeń układu oddechowego. Sprzyja temu wiele czynników związanych zarówno z samą chorobą, jak i z jej leczeniem, w tym upośledzona drożność oskrzeli i, w następstwie tego, gorsze upowietrzenie mięszu płucnego, zaleganie wydzieliny oraz obniżona miejscowa i ogólna odporność. Z reguły wystąpienie zakażenia układu oddechowego, obok innych objawów, wiąże się z pojawieniem się lub nasileniem duszności.

Istotną przyczyną duszności, zwłaszcza u chorych ze współistniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowo-krążeniowego, może być ubytek mięszu płucnego będący następstwem zabiegu chirurgicznego. Przyczyną duszności mogą być także

powikłania leczenia chirurgicznego, na przykład ropniak opłucnej. U większości chorych zakażenia te są odporne na leczenie, a towarzysząca im nasilona duszność prowadzi do długotrwałego pogorszenia jakości życia. Niekorzystnym następstwem ewakuacji płynu może być odma opłucnowa, zwłaszcza u chorych z ograniczonymi rezerwami wentylacyjnymi. Przed każdym przystąpieniem do punkcji jamy opłucnej należy zatem zapewnić możliwość szybkiej interwencji chirurgicznej (założenia czynnego drenażu jamy opłucnej) w razie wystąpienia odmy z dodatnim ciśnieniem w klatce piersiowej [6].

Innymi jatrogennymi przyczynami wystąpienia lub nasilenia duszności mogą być radioterapia i chemioterapia. Napromienianie guzów umiejscowionych w klatce piersiowej wiąże się z objęciem obszarem napromieniania także części zdrowego mięszu płuca. W regionie tym z reguły dochodzi do rozwoju mniej lub bardziej nasilonych zmian popromiennych, przy czym ryzyko ich wystąpienia zależy od objętości napromienianych tkanek, wielkości dawek frakcyjnych i całkowitych, a także jednoczesnego stosowania chemioterapii. U około 10–15% napromienianych chorych występują objawy popromiennego zapalenia płuc, takie jak duszność, suchy kaszel, gorączka i ból w klatce piersiowej [7]. U części chorych objawy te mogą być znacznie nasilone, a wyjątkowo może dojść do rozwoju zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*).

**Tabela 2. Najczęstsze mechanizmy prowadzące do duszności u chorych na raka płuca**


---

1. Zaburzenia wentylacji
• typu obturacyjnego, np. zamknięcie dużego oskrzela
• typu restrykcyjnego (zmniejszenie obszaru prawidłowo wentylowanego i perfundowanego mięszu płucnego), np. <i>lymphangitis carcinomatosa</i> , duża masa guza, zatorowość płucna, znaczny wysięk w jamie opłucnej
2. Zaburzenia wymiany gazowej, np. <i>lymphangitis carcinomatosa</i> , popromienne zapalenie płuc
3. Zaburzenia mechaniki oddychania, np. przerzuty do żeber, patologiczne złamania żeber, odma opłucnowa, masywne zwłóknienia, np. po usunięciu płuca
4. Zaburzenia siły mięśniowej, np. wyniszczenie nowotworowe, pseudomiasteniczny zespół Lamberta-Eatona
5. Zaburzenia regulacji oddychania
• chemiczne, np. hiperkapnia
• psychogenne, np. lęk, poczucie zagrożenia życia

---

Stan zapalny i włóknienie mięszu płuca mogą być także efektem podawania niektórych cytostatyków, na przykład bleomycyny, metotreksatu lub cyklofosfamidu. Powikłania te przypominają przebieg popromiennego zapalenia płuc i z reguły wymagają podawania kortykosteroidów. Częstym niepożądanym efektem chemioterapii jest także niedokrwistość, która może prowadzić do zmniejszenia tolerancji wysiłku, a w ciężkich przypadkach — do stałej duszności.

Istotny wpływ na odczuwanie duszności może mieć stan psychiczny chorego, zwłaszcza lęk towarzyszący chorobie i uciążliwemu leczeniu, a także poczucie utraty dotychczasowej aktywności społecznej i zawodowej oraz zagrożenia życia [8]. Mogą one powodować wystąpienie lub nasilenie duszności poprzez przyspieszenie akcji serca oraz przyspieszenie i spłylenie oddechów. Niejednokrotnie również przyczyną nasilenia duszności jest lęk przed jej wystąpieniem.

Wymienione przyczyny mogą uruchamiać różne mechanizmy prowadzące do wystąpienia duszności (tab. 2), przy czym w wielu przypadkach należy się liczyć z jednoczesnym działaniem kilku mechanizmów i uwzględnić je przy prowadzeniu leczenia [8, 9].

## Leczenie

### Chemioterapia

Chemioterapia stanowi leczenie z wyboru chorych na drobnokomórkowego raka płuca, co wynika ze znacznej chemiowrażliwości tej postaci nowotworu [10]. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia chemicznego należą: skojarzenie cysplatyny z etopozydem, doksorubicyna, cyklofosfamid i winkrystyna oraz doksorubicyna, etopozyd i cyklofosfamid. Pod wpływem leczenia chemicznego można uzyskać remisję guza u 60–80% chorych. Obiektywnej odpowiedzi towarzyszy na ogół zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą, w tym także duszności. Czas trwania odpowiedzi jest jed-

nak zazwyczaj krótki i u większości chorych dochodzi do nawrotu choroby przed upływem 2 lat. Ponowne podjęcie leczenia chemicznego z zastosowaniem wyjściowego schematu jest celowe u tych chorych, u których odpowiedź na leczenie pierwszorazowe utrzymywała się co najmniej przez kilka miesięcy. W tej grupie kolejną odpowiedź uzyskuje się u 30–50% chorych. U chorych z wcześniejszym nawrotem oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi pod wpływem pierwszorazowego leczenia, można podjąć próbę leczenia „drugiego rzutu”, jednak szansa uzyskania remisji jest wówczas niewielka [11, 12].

Chemioterapia jest mniej skuteczna u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w grupie tej można uzyskać 20–40% odpowiedzi [13]. Podstawowym cytostatykiem jest cysplatyna, którą kojarzy się najczęściej z pochodnymi podofiliny (etopozydem lub tenipozydem), mitomycyną i ifosfamidem, lub nowszymi lekami — gemcytabiną, winorelbiną lub taksanami. Remisji guza towarzyszy na ogół zmniejszenie nasilenia objawów choroby nowotworowej. Prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej pod wpływem chemioterapii jest największe u chorych w dobrym stanie sprawności (0–2 w skali WHO) oraz bez cech wyniszczenia nowotworowego. Warunkiem zastosowania chemioterapii zarówno w leczeniu raka niedrobnokomórkowego, jak i drobnokomórkowego jest ponadto wydolność narządów mięszowych i szpiku.

### Radioterapia

Radioterapia stanowi cenną metodę leczenia wielu chorych na raka płuca (zwłaszcza raka niedrobnokomórkowego) niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu miejscowego i regionalnego zaawansowania guza [2]. Technika i dawki napromieniania zależą od zasięgu guza oraz stanu ogólnego chorego. Jeśli zmiany nie są bardzo zaawansowane, a stan ogólny chorego jest dobry, można podjąć

próbę leczenia o intencji radykalnej. Stosuje się wówczas duże dawki całkowite (60–70 Gy) przy tradycyjnym sposobie frakcjonowania (2 Gy, 5 razy w tygodniu). Podanie tak dużych dawek wymaga zastosowania specjalnych technik oszczędzających sąsiadujące z guzem zdrowe tkanki. W ostatnich latach podejmuje się także próby kojarzenia napromieniania i chemioterapii [14]. Spośród dwu metod: chemioterapii stosowanej przed napromienianiem oraz równoczesnej radio- i chemioterapii, ta ostatnia wydaje się bardziej skuteczna, jednak wiąże się ona z większą toksycznością [14]. Inną metodą zwiększenia skuteczności radioterapii są niekonwencjonalne schematy frakcjonowania dawki, na przykład „ciągła przyspieszona radioterapia” (CHART, *continous hyperfractionated accelerated radioteraphy*) [15]. Metoda ta obejmuje podanie dawki 54 Gy w 3 frakcjach dziennych po 1,5 Gy w ciągu zaledwie 12 kolejnych dni. U chorych w gorszym stanie ogólnym oraz z bardziej zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym guzem głównym celem napromieniania jest poprawa jakości życia. U tych osób stosuje się najczęściej skrócone schematy napromieniania, na przykład 30 Gy w ciągu 10 frakcji lub 20 Gy w ciągu 5 frakcji. Dobry efekt paliatywny można także osiągnąć, stosując duże dawki frakcyjne (8–10 Gy) jednorazowo lub 2-krotnie w odstępie tygodniowym. Te formy leczenia pozwalają uzyskać znaczącą poprawę jakości życia u około 2/3 chorych. Zmniejszenie duszności uzyskuje się przede wszyst-

kim w sytuacjach, kiedy jest ona wynikiem ograniczenia drożności dużych dróg oddechowych przez wewnątrzskrzelowy wzrost guza lub ucisk z zewnątrz. Niecelowe jest natomiast napromienianie chorych z dusznością spowodowaną wysiękiem opłucnowym lub *lymphangitis carcinomatosa*.

W przypadku raka drobnokomórkowego radioterapia jest elementem skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii u chorych z postacią ograniczoną nowotworu (tj. guzem ograniczonym do połowy klatki piersiowej) [16]. Metoda ta może być także przydatna jako postępowanie paliatywne, zwłaszcza w przypadku niepowodzenia leczenia chemicznego. Sposób napromieniania jest wówczas podobny do stosowanego u chorych na raka niedrobnokomórkowego.

### Metody wewnątrzskrzelowe

Wewnątrzskrzelowe metody leczenia, podobnie jak radioterapia wiązką zewnętrzną, pozwalają uzyskać znaczne zmniejszenie duszności u wielu chorych z zaawansowanym rakiem płuca. Wskazaniem do stosowania tych metod są przede wszystkim zaburzenia wentylacji w przebiegu narastającego zwężenia dużych dróg oddechowych. Zaletą leczenia wewnątrzskrzelowego jest szybkość i często spektakularny efekt terapeutyczny. Wykaz wewnątrzskrzelowych metod leczenia przedstawiono w tabeli 3. Dostępne są one wyłącznie w wyso-

**Tabela 3. Metody wewnątrzskrzelowego leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca**

Metoda	Wskazania	Korzystne cechy	Niekorzystne cechy
Usunięcie masy guza kleszczykami	Wewnątrzskrzelowe masy guza	Natychmiastowe udrożnienie oskrzela zamkniętego przez masy guza	Konieczność użycia sztywnego bronchoskopu, ryzyko zagrażających życiu krwawień
Brachyterapia	Podśluzówkowe zwężenia, wewnątrzskrzelowe masy guza	Możliwość zastosowania fiberoskopu i miejscowego znieczulenia, krótki czas trwania zabiegu	Odczyny popromienne w zdrowych tkankach, ryzyko późnych perforacji i zwężeń
Laser neodymowy (YAG-laser)	Przed wszystkim wewnątrzskrzelowe masy guza	Szybki efekt, hemostaza, możliwość łączenia z brachyterapią	Wskazane ogólne znieczulenie i użycie sztywnego bronchoskopu, ryzyko perforacji, hipoksemii i krwawień, uwalnianie dymu z uszkodzonych tkanek, wysoka cena aparatury
Terapia fotodynamiczna	Przed wszystkim wewnątrzskrzelowe masy guza	Możliwość zastosowania fiberoskopu i miejscowego znieczulenia, ochrona zdrowych tkanek	Opóźniony efekt, uczulenie skóry na światło, wysoka cena aparatury
Protezowanie dróg oskrzelowych: samorozprężalne metalowe stenty, silikonowe protezy oskrzelowe różnego kształtu	Podśluzówkowe zwężenia, wewnątrzskrzelowe masy guza	Natychmiastowy efekt, możliwość stosowania „przy ucisku z zewnątrz”	Wskazane ogólne znieczulenie i użycie sztywnego bronchoskopu, zarastanie światła oskrzela poza protezą, wrastanie mas guza w „oczka” samorozprężalnych stentów

ko wyspecjalizowanych ośrodkach. Zagadnienia związane z leczeniem wewnątrzskrzelowym przedstawiono szerzej w czasopismach *Nowotwory* 1996; 46: 133–142 [17] i *Medycyna po Dyplomie* 1997; 6: 42–48 [18].

### Pleurodeza

Częstą przyczyną duszności u chorych z zaawansowaną postacią raka płuca są nawracające wysięki opłucnowe. W takich przypadkach upust płynu z reguły przynosi jedynie krótkotrwały efekt. Wskazaniem do wykonania pleurodezy jest utrzymywanie się wysięku, zwłaszcza jeśli towarzyszy mu duszność [19]. Zabieg ten polega na podrażnieniu wewnętrznych powierzchni opłucnej ściennej i trzewnej w celu ich trwałego „sklejenia”. Pleurodezę należy poprzedzić skutecznym drenażem jamy opłucnej, aby uzyskać pełne rozprężenie płuca i kontakt obu listków opłucnej. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań powinno się jednak unikać jednorazowej ewakuacji dużych ilości płynu. Polecaną metodą jest upuszczanie nie więcej niż jednego litra płynu, a następnie po 500 ml co kilka godzin (w tym celu należy pozostawić w jamie opłucnej dren). Środek drażniący można podać po uzyskaniu wydzielania płynu w ilości mniejszej niż 50–150 ml na dobę. Spośród kilku środków stosowanych do obliteracji jamy opłucnej najbardziej skuteczny wydaje się talk. Substancję tę podaje się w standardowej dawce 5 g w miejscowym lub ogólnym znieczuleniu, w formie rozpylonego proszku lub jałowej wodnej zawiesiny. Powikłania, w tym zapalenie płuc i ARDS (po zastosowaniu dawek większych niż 10 g talku), występują rzadko. Skuteczność talkowania opłucnej ocenia się na ponad 90% [20]. Silne działanie obliterujące wykazuje także doksycyklina, którą podaje się w dawkach całkowitych 300–1000 mg (najczęściej 500 mg) po rozpuszczeniu w około 50 ml soli fizjologicznej, z dodatkiem lignokainy. Podkreśla się możliwość kilkakrotnego podawania tego środka w celu ostatecznego uzyskania zarośnięcia jamy opłucnej. Spośród innych środków sto-

suje się leki cytostatyczne, przede wszystkim nitrogranulogen (0,4 mg/kg masy ciała) i bleomycynę (60 jednostek rozpuszczonych w 100 ml soli fizjologicznej). Częstym niepożądanym efektem leczenia cytostatykami są nudności i wymioty w dniu zabiegu, zatem zaleca się zapobiegawczo podawanie leków przeciwwymiotnych.

Rzadziej stosuje się inne leki, na przykład biologiczne modyfikatory odpowiedzi immunologicznej (interferon, *Corynebacterium parvum*), metylprednizolon, radioaktywne izotopy czy chinakrynę, ponieważ są one mniej skuteczne i charakteryzują się większą toksycznością [21].

W wybranych przypadkach wysięków nowotworowych można rozważyć chirurgiczne usunięcie opłucnej (pleurektomię) lub zastosowanie zastawki opłucnowo-otrzewnowej.

### Kortykosteroidy

Biologiczna aktywność kortykosteroidów zależy między innymi od powinowactwa do swoistego receptora na powierzchni komórek, okresu półtrwania w osoczu, wiązania z białkami osocza i klirensu osoczkowego oraz interakcji z innymi lekami. Receptory dla kortykosteroidów znajdują się podbłonowo na prawie wszystkich komórkach ustroju, przy czym znaczna ich liczba występuje w nabłonku dróg oddechowych i w naczyniach oskrzeli. W zależności od budowy cząsteczki kortykosteroidy różnią się siłą działania przeciwzapalnego, powinowactwem do receptora i zdolnością do zatrzymywania sodu. Najsilniejsze działanie przeciwzapalne wykazują fluorowane glikokortykoidy, takie jak deksametazon i betametazon. Ponadto preparaty te charakteryzują się znacznym powinowactwem do receptora glikokortykoidowego i minimalną retencją sodu. Podobne cechy, przy nieco słabszych właściwościach przeciwzapalnych, wykazuje metyloprednizolon.

W niektórych klinicznych przypadkach raka płuca przebiegających z dusznością kortykosteroidy stanowią leczenie z wyboru (tab. 4).

**Tabela 4. Wskazania do stosowania kortykosteroidów u chorych z zaawansowanym rakiem płuca przebiegającym z dusznością**

Obraz kliniczny	Dawki kortykosteroidów*
<i>Lymphangitis carcinomatosa</i>	Do 1 mg/kg*
Popromienne zapalenie płuc	0,5–0,75 mg/kg*
Zespół żyły próżnej górnej	Deksametazon: do 24 mg/dobę
Nasilenie miejscowego obrzęku oskrzeli po napromienianiu	Od 0,5 mg/kg*
Współistniejące stany nadreaktywności oskrzeli (POChP, astma)	Indywidualnie**

\*w odniesieniu do prednizonu

\*\*po uzyskaniu poprawy po doustnych kortykosteroidach wskazane rozważenie leczenia za pomocą wziewnych steroidów (beklometazon, budezonid, flutikazon)

## Leczenie wspomagające

### Leki rozszerzające oskrzela

U chorych na raka płuca z jednoczesnym rozpoznaniem POChP (często) lub astmy (rzadko) podawanie leków rozszerzających oskrzela może okazać się niezbędne. Szerokie zastosowanie znajdują preparaty należące do grupy agonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, pochodnych teofiliny i leków antycholinergicznych. Leki pierwszej z wymienionych grup działają wybiórczo na receptory  $\beta_2$  w oskrzelach i poprzez zwiększenie stężenia cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych indukują ich rozkurcz. Beta-mimetyki są lekami z wyboru u chorych na astmę oskrzelową. Stosuje się je zarówno w leczeniu długotrwałym (preparaty o przedłużonym działaniu), jak i w przerywaniu napadu duszności (preparaty o krótkim działaniu). Wykazano także skuteczność leków tej grupy u chorych na POChP ze zwiększonym oporem w drogach oddechowych. Wskazane jest stosowanie preparatów w postaci wziewnej, należy jednak pamiętać, że w przypadku używania inhalatora typu MDI (*metered dose inhaler*) dołączenie „przedłużki” (*spacer*) zwiększa stężenie leku w drzewie oskrzelowym. Leki tej grupy można także podawać drogą nebulizacji. Na rynku dostępny jest złożony płynny preparat zawierający fenoterol i ipratropium (Berodual®).

Pochodne teofiliny, ze względu na swój niski indeks terapeutyczny i znaczną toksyczność, stosuje się rzadziej jako postępowanie z wyboru. U części chorych po podaniu preparatów z tej grupy uzyskuje się jednak istotne zmniejszenie lub ustąpienie duszności. Najpewniej wiąże się to z dodatkowym efektem zwiększającym ukrwienie i siłę skurczu mięśni oddechowych, w tym przepony [22].

Leki antycholinergiczne powodują rozkurcz oskrzeli w wyniku hamowania receptorów muskarynowych w błonie mięśniowej, zwłaszcza dużych oskrzeli. Preparaty tej grupy są lekami z wyboru u chorych na POChP, natomiast u chorych na astmę są mniej skuteczne niż  $\beta$ -mimetyki. Bromek ipratropium, dostępny na naszym rynku, można stosować w postaci inhalatora MDI lub jako płyn do nebulizacji. Należy przy tym pamiętać, że stosowanie dawek mniejszych niż zalecane przez producenta może wiązać się z paradoksalnym zwiększeniem duszności, wynikającym z jednoczesnego hamowania receptorów M2 (powodujących rozkurcz mięśni gładkich).

### Antybiotyki

Niejednokrotnie przyczyną duszności u chorych na raka płuca jest zapalenie płuc lub zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli. W przypadkach nie-

powikłanych, o łżejszym przebiegu leczeniem z wyboru jest stosowanie amoksycyliny z dodatkiem inhibitora  $\beta$ -laktamaz, cefalosporyn drugiego lub trzeciego rzędu, trimetoprimu z sulfametoksazolem lub doksycykliny. Leki te obejmują swoim działaniem drobnoustroje będące najczęstszą przyczyną zakażeń układu oddechowego: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. W leczeniu „drugiego rzutu” stosuje się pochodne fluorochinolonowe lub makrolidy. U znacznej części chorych zakażenia mogą mieć ciężki przebieg. Dotyczy to zwłaszcza chorych po chemioterapii, ze znacznym zwężeniem oskrzeli lub chorych z zaawansowanym nowotworem. W takiej sytuacji w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę zakażenie gramujemnymi bakteriami, atypowymi drobnoustrojami, grzybami lub prątkami gruźlicy. U chorych z głęboką neutropenią należy bezzwłocznie zastosować leczenie empiryczne obejmujące wszystkie najbardziej prawdopodobne czynniki patogenne [23].

### Leczenie przeciwzakrzepowe

Zaburzenia w krzepnięciu stanowią u chorych na raka płuca częsty objaw i mogą być przyczyną nasilonej duszności. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których dochodzi do zakrzepicy żyły głównej górnej. Nasiloną duszność może być także wynikiem zatorowości płucnej. Postępowaniem z wyboru jest w takich przypadkach podanie heparyny we wlewie kroplowym lub pompie infuzyjnej. Zaleca się stosowanie dawki tzw. dostosowanej, zależnej od wydłużenia czasu kefalinowo-kaolinowego (APTT, *activated partial thromboplastin time*) lub stężenia heparyny we krwi. W trakcie podawania heparyny dołącza się lek przeciwzakrzepowy, który następnie stosuje się w leczeniu podtrzymującym. Może to być preparat niskocząsteczkowej, frakcjonowanej heparyny lub pochodna kumaryny. Szczegółowe zasady postępowania w przypadku zaburzeń krzepnięcia przedstawiono w czasopiśmie *Medycyna Praktyczna* 2000 [24, 25] i *Medycyna po Dyplomie* 2001 [26].

### Leczenie tlenem

U chorych na raka płuca leczenie tlenem ma ograniczone znaczenie. Kandydatami do tlenoterapii są przede wszystkim chorzy na objawowe popromienne zapalenie płuc o ciężkim przebiegu. U części chorych zmniejszenie uczucia duszności pod wpływem tlenu można także uzyskać w przypadku *lymphangitis carcinomatosa* lub współistnienia POChP [27]. Świadomość otrzymywania „czystego tlenu” ma uspokajający wpływ na chorego, a podrażnienie przez strumień powietrza receptorów znajdujących się w nosogardzieli pozwala pogłębić i zwolnić oddech.

### Morfina i inne leki opiodowe

Morfina i jej pochodne powodują zmniejszenie duszności poprzez wpływ na swoiste receptory opiodowe. Spośród dotychczas poznanych receptorów  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ , dwa pierwsze wykazują działanie hamujące na ośrodek oddychania [28]. Pobudzenie tych receptorów powoduje między innymi depresję ośrodka (poprzez zmniejszenie wrażliwości na wyższe stężenia CO<sub>2</sub>) i zmniejszenie odczuwania duszności. Działanie to wykorzystuje się wówczas, kiedy inne środki mające zmniejszyć duszność nie są skuteczne [29, 30]. Przykładem może być *lymphangitis carcinomatosa* lub zaawansowana postać raka pęcherzykowo-oskrzelikowego. Podkreśla się korzystne działanie jednoczesnego podawania morfiny i leku anksjolitycznego, na przykład midazolamu.

### Rehabilitacja oddechowa

Wentylację może ułatwić ułożenie chorego we właściwej pozycji; na przykład pozycja na plecach sprzyja uruchamianiu przepony, natomiast pozycja półsiedząca ułatwia oddychanie w przypadku zmniejszonej sprężystości mięszu płucnego lub zmniejszonej drożności oskrzeli. Istotna jest także dbałość o prawidłową temperaturę i wilgotność powietrza. Ważnym elementem leczenia duszności jest rehabilitacja oddechowa i drenaż ułożeniowy. Pewne znaczenie może mieć stosowanie leków regulujących wytwarzanie wydzieliny oddechowej. Ulgę mogą także przynieść zabiegi poprawiające czynność mięśni oddechowych. Program ćwiczeń należy dostosować do wydolności chorego i uzupełnić właściwą dietą [31].

### Podsumowanie

Duszność i ból są objawami szczególnie obniżającymi jakość życia chorych z zaawansowaną postacią raka płuca. Wprowadzenie opioidów do standardów postępowania w przypadkach nowotworowego bólu pozwala na skuteczne opanowanie tego objawu u wielu leczonych.

Stosowanie opioidów w leczeniu duszności u chorych na raka płuca nie jest jednak powszechne. Należy mieć nadzieję, że lepsze poznanie patofizjologicznych mechanizmów regulacji oddychania, a zwłaszcza działania obwodowych receptorów opiodowych, umożliwi powszechniejsze stosowanie leków tej grupy także u chorych cierpiących z powodu duszności.

### Piśmiennictwo

1. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii. Warszawa 2000.
2. Papliński Z., Jassem J. Rak Płuca. PZWL, Warszawa 1994.

3. Kraut M., Wozniak A. Clinical presentation. W: Lung cancer. Principles and practice. Wyd. Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T., Minna J.D. Wyd. 2. Lippincott WW, Philadelphia 2000, 521–534.
4. Heyse-Moore L.H., Ross V., Mullee M.A. How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? Palliat. Med. 1991; 5: 20.
5. Reuben C.B., Mor V. Dyspnoea in terminally ill patients. Chest 1986; 89: 234–236.
6. Grogan W.F. i wsp. Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 873.
7. Jassem E., Zandwijk van N., Jassem J. Objawowe popromienne zapalenie płuc. Pneumonol. Alergol. Pol. 1997; 65: 305–310.
8. Riapmonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. Support Care Cancer 1999; 7: 233–243.
9. Bredin M., Corner J., Krishnassamy M. i wsp. Multicenter randomized controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. BMJ 1999; 318: 901–904.
10. Jassem J. Leczenie chemiczne chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuca oraz chorych z nawrotem po leczeniu pierwotnym. Nowotwory 1997; 47 (supl. 3): 54–61.
11. Jassem J. Leczenie drobnokomórkowego raka płuca. Nowa Med. 1998; 5: 23–25.
12. Roszkowski K., Janic G., Jassem J. i wsp. Ocena skuteczności drugiego rzutu leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Pneumonol. Pol. 1989; 57: 240–248.
13. Jassem J. Skojarzone leczenie chorych na niedobnokomórkowego raka płuca z udziałem chemioterapii i radioterapii. Współ. Onkol. 1997; 2: 29–32.
14. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2001; 2: 335–342.
15. Saunders M., Dische S., Barrett A. i wsp. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicenter trial. Lancet 1997; 350: 161–165.
16. Jassem J. Skojarzona chemioterapia i radioterapia w drobnokomórkowym raku płuca. Nowotwory 1998; 48 (supl. 2): 43–49.
17. Jassem E., Jassem J. Wewnątrzoskrzelowe metody leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca. Nowotwory 1996; 46: 133–142.
18. Kutty K. Zatorowość płucna: jak ustalić rozpoznanie. Med. Dyplom. 1992; 1: 50–58.
19. Belani C.P., Pajean T.-S, Bennett C.L. i wsp. Ambulatory sclerotherapy for malignant pleural effusions. Chest 1998; 113 (supl. 1): 785–855.
20. Rodriguez-Panadero F. Malignant pleural diseases. Monald. Arch. Invest. Dis. 2000; 55: 17–19.
21. Ruckdeschel J.C. i wsp. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. Chest 1991; 100: 1528–1535.
22. Ramsdell J. Use of theophylline in the treatment of COPD. Chest 1995; 107 (supl.): 206–209.
23. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. W: Handbook of supportive care. Klastersky J., Schimpff S.C., Senn H.J. red. Marcel Dekker Inc., New York, Basel 1995, 1–44.
24. Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R. i wsp. Heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa. Med. Praktyczna 2000; 3: 12–21.
25. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.R. i wsp. Doustne antykoagulanty. Med. Praktyczna 2000; 3: 8–12.
26. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. i wsp. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Chest 2001; 119: 64–94.

27. Bruera E., Stoutz G.W., Velasco-Leiva A. i wsp. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13–14.
28. Knapp R.J., Malatyńska E., Collins N. i wsp. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB* 1995; 9: 516–525.
29. Allard P., Lamontagne C., Bernard P. i wsp. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J. Pain. Sympt. Manag.* 1999; 17: 256–265.
30. Boyd K.J., Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 1997; 11: 277–281.
31. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation for patients with advanced lung diseases. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 521–534.
32. Jassem E., Jassem J. Zespoły paranowotworowe w przebiegu raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: 540–544.
33. Midthun D.E. Zabiegi wewnątrzskrzelowe w raku płuca. *Med. Dyplom.* 1997; 6: 42–48.