

Ewa Jassem¹, Joanna Maria Jassem-Bobowicz^{2, 3}, Maciej Bobowicz²¹Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Szpital Specjalistyczny w Wejherowie³Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zaawansowana postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 2

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób i czwartą przyczyną zgonów na świecie. Zaawansowane postaci (ciężka — w przypadku wskaźnika FEV₁ poniżej 50% danej normy — i bardzo ciężka — poniżej 30%) z reguły prowadzą do inwalidztwa oddechowego i przedwczesnego zgonu. Rokowanie chorych na zaawansowane postaci POChP nie różni się od rokowania u chorych na raka płuca. Na przebieg choroby znaczący wpływ mają jej zaostrzenia oraz schorzenia współistniejące, takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, rak płuca i choroba wrzodowa. Cele leczenia obejmują: zahamowanie postępu choroby, zapobieganie zaostrzeniom i uśmierzenie dokuczliwych objawów, do których należą przede wszystkim duszność, przewlekły kaszel i zmniejszająca się tolerancja wysiłku.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009; 3, 2: 74–81

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, duszność, stan zapalny

Kliniczny obraz zaawansowanej postaci POChP

W Polsce liczbę chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) szacuje się na około 2 miliony, przy czym w znaczącym odsetku stwierdza się ciężką (15%) lub bardzo ciężką (3%) postać tego schorzenia [1]. Oznacza to, że liczba chorych na zaawansowaną postać POChP w naszym kraju może sięgać niemal 400 000.

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc definiuje się jako schorzenie przebiegające z postępującym, słabo odwracalnym ograniczeniem przepływu przez drogi oddechowe, wynikającym z zapalenia spowo-

dowanego szkodliwymi pyłami i gazami. Niekorzystny wpływ na przebieg tej choroby mogą mieć poza-płucne następstwa POChP oraz schorzenia współwystępujące [2].

Spirometrycznym wykładnikiem obturacji oskrzeli w przebiegu POChP jest obniżona wartość wskaźnika natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej lub wskaźnika FVC/FEV₁ (*forced expiratory volume in one second/forced vital capacity*) poniżej 70% danej wartości oraz brak odwracalności skurczu po zastosowaniu leków rozszerzających oskrzela, a wykładnikiem postępu zaburzeń — zmniejszanie się wskaźnika FEV₁. Ciężką postać POChP rozpoznaje się w przypadku obniżenia FEV₁ poniżej 50% danej wartości, a bardzo ciężką — poniżej 30% danej wartości [2].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ewa Jassem
Klinika Alergologii, Katedra Pneumonologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: (0 58) 349 16 25
e-mail: ejassem@amg.gda.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009, 3, 2, 74–81
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Kliniczny obraz zaawansowanej choroby obejmuje z reguły:

- nasilone objawy ze strony układu oddechowego;
- objawy ogólne i ze strony innych narządów;
- schorzenia współistniejące;
- nawracające zaostrzenia;
- zmiany w psychice pacjentów.

Dodatkowym elementem, rzadziej uwzględnianym w opisie zaawansowanych postaci POChP, jest narastająca rodzinna, zawodowa i społeczna izolacja chorych oraz potrzeba wsparcia dla rodziny i bliskich opiekujących się pacjentem.

Objawy ze strony układu oddechowego

U większości chorych w zaawansowanym stadium POChP występuje duszność, często połączona z nasilonym kaszlem i odkrztuszaniem wydzieliny (zwłaszcza w godzinach porannych). W dużej mierze wynika to z przewlekłego stanu zapalnego toczonego się w błonie śluzowej oskrzeli oraz zalegania wydzieliny spowodowanego niszczeniem nabłonka dróg oddechowych. Zastępowanie nabłonka oddechowego nabłonkiem płaskim (ogniska metaplazji), zmniejszenie lub zniesienie odruchu rzęskowego, zaburzenia wydzielania gruczołów śluzowych dróg oddechowych oraz zaburzenia działania makrofagów — to tylko niektóre z mechanizmów prowadzących do zmniejszenia przepływu przez oskrzela w wyniku zalegania wydzieliny. Zwężenie oskrzeli jest z jednej strony (jak już wspomniano) wynikiem przewlekłego zapalenia prowadzącego do przebudowy ściany oskrzeli (remodelingu), z drugiej zaś — niszczenia struktury mięszu spowodowanego rozedmą. Prowadzi to do powstania „pułapki powietrznej”, a ostatecznie — do hiperinflacji wyrażonej wzrostem wartości wskaźników całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) i objętości zalegającej (RV, *residual volume*). Rozwój rozedmy prowadzi także do uszkodzenia naturalnego „rusztowania” mięszu płucnego, umożliwiającego utrzymanie właściwego światła oskrzeli, zwłaszcza podczas wydechu. Utrata sprężystych elementów mięszu prowadzi do „zapadania się” oskrzeli w czasie biernej fazy wydechu i zmusza chorego do uruchamiania mięśni oddechowych. Wyraża się to wzrostem oporu płucnego, zmniejszeniem wskaźnika objętości zamykania (CV, *closing volume*) i obniżeniem wartości tak zwanego testu drobnych oskrzeli (przepływów mierzonych wskaźnikami MEF75, MEF50 i MEF25, *maximal expiratory flow*) poniżej 60% należnej wartości. Opisane zmiany są także odpowiedzialne za istotne po-

gorszenie tolerancji wysiłku u chorych na zaawansowane postaci POChP.

Objawy ogólne i pozapłucne

Rozwojowi POChP towarzyszy ogólnoustrojowy stan zapalny wyrażający się zwiększeniem stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy oraz zwiększonym wytwarzaniem czynnika martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) i innych „prozapalnych” cytokin. W pojedynczych badaniach wykazano występowanie w surowicy przeciwciał skierowanych przeciw elastynie, co mogłoby dowodzić, że POChP jest przewlekłą zapalną chorobą o autoimmunologicznym podłożu [3]. Należy jednak podkreślić, że tej tezy nigdy jednoznacznie nie potwierdzono.

W zaawansowanej postaci POChP często stwierdza się osteoporozę [4]. Przyczyny tego zjawiska dokładnie nie poznano, przypuszcza się jednak, że istotną rolę w mechanizmie powstawania osteoporozy u chorych na POChP pełnią „prozapalne” cytokiny uruchamiające procesy przyspieszające degradację tkanki kostnej.

Istotnym zaburzeniem wpływającym na przebieg POChP jest osłabienie siły mięśniowej z towarzyszącym obniżeniem beztłuszczowej masy ciała. W wielu badaniach wykazano zmniejszenie masy dużych mięśni, na przykład mięśnia udowego [5]. Osłabienie siły mięśniowej jest jednym z czynników prowadzących do rozwoju zespołu wyczerpania [6, 7]. Ponadto przypuszcza się, że zmiany w stężeniu TNF α i leptyny stwierdzane w czasie zaostrzenia POChP mogą się wiązać z gorszym odżywieniem i zmniejszeniem masy ciała [8].

Choroby współistniejące

W ostatnich latach zwraca się uwagę na częste współistnienie POChP z innymi schorzeniami, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, rak płuca i choroba wrzodowa [9]. Czynnikiem, który w znaczący sposób może wpływać na współwystępowanie tych chorób, jest palenie tytoniu. Z jednej strony nałóg powoduje miejscowe zmiany związane z uszkodzającym działaniem toksycznych związków zawartych w dymie tytoniowym, z drugiej zaś prowadzi do zwiększonego wydzielania „prozapalnych” cytokin, na przykład TNF α [10].

Nawracające zaostrzenia

U większości pacjentów w zaawansowanej fazie POChP utrzymuje się stały postęp choroby połączony z okresowymi zaostrzeniami. Wyróżnia się zaostrzenia:

- łagodne, które charakteryzują się zwiększonym zapotrzebowaniem na leki, jednak chory potrafi poradzić sobie bez dodatkowej pomocy lekarskiej;
- umiarkowane, w których poza zwiększonym zapotrzebowaniem na leki chory wymaga ambulatoryjnej porady lekarskiej;
- ciężkie, z reguły definiowane jako nagłe pogorszenie wymagające hospitalizacji [11].

U chorych na ciężką postać POChP dochodzi średnio do 2–3 incydentów rocznie [12, 13], przy czym wydaje się, że zaostrzenia występują przede wszystkim u pacjentów charakteryzujących się zwiększonym wydzielaniem oskrzelowym [14]. Częste zaostrzenia, zwłaszcza wymagające hospitalizacji, pogarszają rokowanie i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [15]. Do najczęstszych (50–70%) przyczyn zaostrzeń należą nawracające zakażenia układu oddechowego, incydenty sercowo-naczyniowe, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, nasilenie objawów serca płucnego [16]. Powodem zaostrzeń może być także nawracająca zatorowość płucna. Na przykład w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa obejmującym 5 artykułów, spośród których 4 opublikowano w latach 2000–2007, oraz 1 w 1992 roku, wykazano częste (niemal 20%) występowanie zatorowości płucnej jako przyczyny zaostrzenia POChP [17]. Warto pamiętać, że zwiększona ekspozycja na czynniki środowiskowe lub nieprawidłowe przyjmowanie leków mogą być również powodem zaostrzenia [18].

Zmiany w psychice chorych

Stałe ograniczenie zdolności do wysiłku, utrzymujące się objawy ogólnoustrojowe oraz ze strony układu oddechowego prowadzą do znaczącego pogorszenia jakości życia [19, 20]. Wydaje się, że w czasie zaostrzeń jakość życia dodatkowo pogarsza się, powracając do stanu wyjściowego dopiero po około 2 tygodniach od chwili zakończenia incydentu [21]. Częste zaostrzenia prowadzą także do trwałego obniżenia jakości życia [22]. Zaawansowanie choroby u większości chorych wywołuje poczucie izolacji społecznej [12]. Cała niekorzystna życiowa sytuacja chorego jest przyczyną częstych depresji i lęków, które z kolei nasilają odczuwanie objawów, pogarszają jakość życia, co można określić mianem „błędneho koła”. Wykazano, że lęk i depresja najczęściej wstępują łącznie [23], przy czym ryzyko wystąpienia depresji u chorych na ciężką postać POChP jest 2,5-krotnie większe niż u zdrowych osób. *American College of Chest Physicians* zwraca uwagę na współwystępowanie lęku i depresji z takimi czynnikami, jak fizyczna niesprawność, współistniejące schorzenia, domowe leczenie tlenem, odczu-

wanie nasilonej duszności i obniżona jakość życia oraz ze społecznymi uwarunkowaniami — niskim statusem społecznym i osamotnieniem [24, 25]. Zarówno lęk, jak i depresja częściej występują u kobiet [23].

Rokowanie

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne do rokowania u chorych na zaawansowanego raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów 26–50% [26, 27]. U pacjentów, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze. Na przykład w czasie 29-miesięcznej obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32% [27]. W grupie wymagającej mechanicznej wentylacji z powodu wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu zaostrzenia odsetek zgonów w trakcie pobytu w szpitalu sięgał 24%, a po 5 latach — 75%, przy czym ryzyko zgonu było większe u starszych osób i w przypadku wcześniejszych zaostrzeń wymagających mechanicznej wentylacji [28]. Z kolei u chorych powyżej 65. roku życia wymagających hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP odsetek zgonów w trakcie pobytu na oddziale wynosił nieco ponad 7%, a po 5 latach — 54%. Czynniki, które wpływały na zwiększone ryzyko zgonu, obejmowały obniżenie wskaźnika FEV₁, zwiększenie retencji CO₂ przy przyjęciu, chorobę niedokrwienną serca, wcześniejsze hospitalizacje z powodu zaostrzeń i palenie tytoniu [29].

Do czynników wpływających na rokowanie należą także nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), nasilenie obturacji mierzone za pomocą FEV₁ oraz stopień tolerancji wysiłku mierzony testem 6-minutowego marszu. Czynniki te stały się podstawą do utworzenia wskaźnika BODE (*BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) [30], który pozwala określić ryzyko zaostrzeń wymagających hospitalizacji i zgonu [31]. Warto podkreślić, że odsetek zgonów w grupie chorych na POChP ściśle zależy od liczby zaostrzeń wymagających hospitalizacji [32].

Istotnym elementem wpływającym na przebieg POChP jest zapalenie toczące się w drogach oddechowych [33], a zwiększenie liczby neutrofilów w płwocinie wiąże się z obniżeniem wskaźnika FEV₁ [34]. Dodatkowo duże stężenie CRP (wykładnik zapalenia) w surowicy chorych znacząco zwiększa ryzyko zawału serca [35]. Należy jednak zaznaczyć, że ostatnio opublikowane wyniki badań wskazują na ograniczoną rolę CRP w ocenie rokowania u chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP [36].

Leczenie

Ogólne zasady leczenia POChP obejmują zahamowanie postępu choroby i przeciwdziałanie spadkowi wydolności układu oddechowego mierzonego za pomocą wskaźnika FEV₁. Ponadto w przypadku chorych na zaawansowane postaci POChP konieczne jest uśmierzenie dokuczliwych objawów i zapobieganie zaostrzeniom.

Leki rozszerzające oskrzela

Wśród leków działających doraźnie stosuje się krótkodziałające β_2 -mimetyki i ipratropium oraz preparaty złożone z obu tych komponentów, na przykład zawierające fenoterol i ipratropium. Leki rozszerzające oskrzela mają działanie objawowe, uważa się jednak, że ich przyjmowanie długotrwałe jest korzystniejsze niż okresowe [2].

Do przewlekłego stosowania zaleca się preparaty o przedłużonym działaniu, takie jak długodziałające β_2 -mimetyki, długodziałające leki przeciwochłoniergiczne i teofiliny o powolnym uwalnianiu. Ostatnio opublikowano wyniki badania UPLIFT (*Understanding Long-term Impacts on Function with Tiotropium*), w którym oceniano rolę tiotropium w leczeniu POChP [37]. Wykazano, że stosowanie tiotropium poprawia czynność wentylacyjną płuc (choć nie zapobiega spadkowi wskaźnika FEV₁), zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz ryzyko zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że efekt ten utrzymuje się podczas przyjmowania leku, przy czym tiotropium charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i można go stosować przez długi czas [37]. Większość chorych na zaawansowane postaci POChP poddaje się terapii złożonej z 2 lub 3 leków rozszerzających oskrzela, ponieważ takie skojarzone leczenie dodatkowo poprawia czynność płuc i stan zdrowia chorych [2]. Tę zależność potwierdzono między innymi w ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu wskazującym, że stosowanie formoterolu i tiotropium w monoterapii przez 24 tygodnie było mniej skuteczne niż podawanie leku złożonego [38].

Wziewne glikokortykosteroidy

U chorych na ciężką postać POChP, u których dochodzi do częstych zaostrzeń, można rozważyć stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w średnich dawkach [2], przy czym przyjmowanie złożonych preparatów, zawierających glikokortykosteroid i długodziałający β_2 -mimetyk w jednym pojemniczku, wydaje się efektywniejsze niż użycie obu preparatów osobno [39, 40]. Wyniki ostatnio opublikowanego randomizowanego badania, w którym

oceniano przeciwwzapalną skuteczność salmeterolu/flutikazonu, tiotropium/flutikazonu i tiotropium, wykazały, że stosowanie preparatów zawierających flutikazon wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem stężenia interleukiny 8 (IL-8) i metaloproteiny 9 (MMP-9) po 3 miesiącach leczenia [41]. Być może to właśnie ten efekt jest związany z poprawą przebiegu POChP u chorych, u których występują częste zaostrzenia. Należy także podkreślić, że stosowanie wymienionych leków nie wpływało na liczbę neutrofilów i eozynofiliów w płwocinie oraz na stężenie CRP i parametry czynności płuc [41]. Trzeba jednak pamiętać, że podawanie wziewnych glikokortykosteroidów nie zmniejsza ryzyka zgonu, zwiększa natomiast prawdopodobieństwo zapalenia płuc [42]. Systemowe stosowanie glikokortykosteroidów zaleca się w przypadku zaostrzeń POChP, nie ma natomiast dowodów na skuteczność długotrwałego przyjmowania tych leków, zwłaszcza że działania niepożądane, w tym posteroidea miopatia, mogą znacząco pogarszać przebieg choroby [43].

Domowe leczenie tlenem

We wszystkich przypadkach, kiedy jest to wskazane, należy rozważyć domowe leczenie tlenem. Przewlekłe (> 15 h dziennie) stosowanie tlenu zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia, zmniejsza ryzyko zaostrzeń, korzystnie wpływa na krążenie płucne, poprawia zdolność do wysiłku [2]. Poza długotrwałym podawaniem tlenu, u chorych na zaawansowane postaci POChP można stosować tlen podczas wysiłku i w czasie nasilenia duszności [2].

Podstawową rolą domowego leczenia tlenem jest zwiększenie parcjalnego ciśnienia (pO₂) powyżej 60 mm Hg (co odpowiada mniej więcej saturacji powyżej 90%) w celu zapewnienia prawidłowego utlenowania tkanek. Zatem kwalifikacja chorych do tej formy terapii obejmuje przede wszystkim ocenę gazometryczną — pO₂ < 55 mm Hg, SaO₂ < 90% lub pO₂ < 60 mm Hg przy współistniejącym nadciśnieniu płucnym, polycytemii — hematokryt > 55%, radiologicznych objawach serca płucnego i/lub cechach przerostu prawej komory.

Nieinwazyjna wentylacja

Korzyści z zastosowania nieinwazyjnej wentylacji (NIV, *non-invasive ventilation*) w zaostrzeniach POChP są dobrze udokumentowane [44]. U wielu pacjentów, u których zaostrzenie przebiega z niewydolnością oddechową, zastosowanie NIV umożliwia rezygnację z użycia respiratora [45, 46]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że u chorych na ciężką postać POChP łączne stosowanie NIV i tlenoterapii pozwala skuteczniej zapobiegać wysiłkowemu spad-

kowi saturacji niż tlenoterapia stosowana samodzielnie. Niestety, korzyść ta jest znacząco zmniejszona przez niewygodę związaną z użyciem niezbędnego sprzętu [47]. Nieinwazyjna wentylacja stanowi także alternatywę dla wentylacji mechanicznej u chorych w terminalnym okresie choroby, pozwalając zmniejszyć „wysiłek oddechowy” i uczucie duszności [48, 49]. Dotychczas nie określono jednoznacznie korzyści ze stosowania NIV w paliatywnej opiece u chorych na zaawansowane postaci POChP.

Metody chirurgiczne

Metody chirurgiczne są dostępne jedynie dla pojedynczych dobrze dobranych chorych (resekcja pęcherzy rozedmowych, chirurgiczne zmniejszanie objętości płuc, przeszczepianie płuc) lub w ramach klinicznych badań (stenty wewnątrzoskrzelowe) [50]. Celem zabiegów zmniejszających objętość płuc jest poprawa wentylacji, a przez to parametrów spirometrii. Wcześniejsze doniesienia wskazywały na możliwość zwiększenia wydolności wysiłkowej, ograniczenie duszności oraz poprawę jakości życia. Jednak wyniki odległe różnią się znacznie i zależą od typu zabiegu (zabieg jedno- bądź dwustronny) oraz doświadczenia ośrodka. Wyniki badania *National Emphysema Treatment Trial* sugerują brak przewagi operacji zmniejszających objętość płuc nad leczeniem nieoperacyjnym w poprawie przeżycia u chorych na POChP, przy nieznaczącej przewadze w grupie pacjentów z rozedmą górnych płatów płuc i niskiej podstawowej wydolności wysiłkowej [51]. Równocześnie zaobserwowano wzrost śmiertelności i brak funkcjonalnej poprawy u pacjentów z rozedmą pozostałych płatów płuca [51].

Resekcja pęcherzy rozedmowych przynosi największą korzyść pacjentom z pojedynczymi lub mnogimi pęcherzami rozedmowymi zajmującymi co najmniej 1/3 górną część płuca z przemieszczeniem i uciskiem zdrowego mięszu płucnego oraz z gwałtownie pogarszającą się dusznością [52]. *Bullectomia* (wycięcie pęcherza rozedmowego) przynosi zwykle krótkotrwałą poprawę objawów restrykcji, zwiększenie pojemności płuc, wydolności wysiłkowej i jakości życia, a także, w niektórych przypadkach, zmniejszenie hipoksemii, hiperkapnii i duszności. Efekty leczenia po 5 latach utrzymują się jeszcze u 33–50% pacjentów. Należy jednak wspomnieć o wysokiej okołooperacyjnej śmiertelności sięgającej 22% [52].

Brakuje jednoznacznych danych na temat wyników odległych operacji bardziej rozległych i dotyczących pozostałej części mięszu płucnego.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszym wskazaniem do transplantacji płuc, zgod-

nie z danymi UNOS (*United Network for Organ Sharing, organ donation and transplantation*) [53]. Przy przeszczepie pojedynczego płuca wskaźnik FEV₁ rośnie o około 50% należnej wartości, natomiast FVC — o około 70%, podczas gdy przy przeszczepie obu płuc FEV₁ wzrasta do 85%, a FVC — do 92% należnej wartości [54]. Wydolność wysiłkowa wzrasta porównywalnie w obu metodach. Choć istotnie poprawia się jakość życia, to tylko nieliczni pacjenci mogą wrócić do pracy w pełnym wymiarze. Odsetek rocznych przeżyć wynosi 82%, a 5-letnie przeżycie — 43% [53]. Najczęstszą przyczyną zgonów jest odrzucenie przeszczepu, które stwierdza się u 70% operowanych [55].

Niefarmakologiczne metody leczenia

Niedawno ukazały się zalecenia *American Thoracic Society* dotyczące paliatywnej opieki nad chorymi na schorzenia układu oddechowego [56]. W nasilonej przewlekłej duszności zaleca się, poza farmakologicznym postępowaniem typowym dla POChP, rehabilitację ogólnie usprawniającą i oddechową, obejmującą trening mięśniowy, fizjoterapię układu oddechowego, edukację chorego (w tym zalecenia żywieniowe) oraz wsparcie psychologiczne. Systematyczny przegląd randomizowanych badań z zastosowaniem rehabilitacji wykazał, że pozwala ona zmniejszyć duszność i uczucie wyczerpania, a także poprawić stan emocjonalny pacjenta oraz kontrolę nad chorobą [57]. Dotyczy to zarówno osób bez niewydolności oddechowej, jak i tych, u których takie objawy występują [58, 59]. Należy podkreślić, że nawet pacjenci w bardzo zaawansowanym stadium choroby, wymagający przewlekłej mechanicznej wentylacji, poprawiają swoją aktywność w wyniku ogólnego treningu i rehabilitacji oddechowej [60].

Opioidy

Zalecenia GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) wyraźnie wskazują, że jeśli nasilona duszność utrzymuje się pomimo stosowania optymalnego leczenia, powinno się rozważyć podanie opioidów [2]. Wydaje się jednak, że w codziennej praktyce użycie tych leków jest istotnie ograniczone. Wynika to z nieznaności zasad ich stosowania wśród lekarzy rodzinnych i specjalistów chorób płuc oraz z przekonania o groźnych dla życia chorego działaniach niepożądanych obejmujących zahamowanie ośrodka oddechowego. Obserwacje z leczenia duszności u chorych na raka płuca przeczą tym obawom [61]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania morfiny w przypadku duszności u chorych na zaawansowaną postać POChP. Podobnie jak u chorych na raka płuca należy zaczy-

nać terapię od stosowania preparatów o natychmiastowym uwalnianiu od regularnie rozłożonych dawek nieprzekraczających 2,5 mg doustnie. Staranne miareczkowanie dawek umożliwi określenie indywidualnego zapotrzebowania chorego na lek. W razie doraźnego nasilenia duszności dawka „ratunkowa” powinna wynosić 1/12–1/6 dawki dobowej [62]. U pacjentów, u których efekt nie jest wystarczający, można dołączyć midazolam [63].

Leczenie uzupełniające

W każdej postaci POChP, w tym także w zaawansowanej, istotną rolę odgrywa profilaktyka zakażeń dróg oddechowych, co dotyczy zwłaszcza starszych osób. Zaleca się szczepienia przeciw grypie we wszystkich grupach wiekowych, a u chorych powyżej 65. roku życia — dodatkowo szczepienia przeciw pneumokokom [2]. Nadal przedmiotem dyskusji pozostaje celowość długotrwałego stosowania leków rozrzedzających wydzielinę oskrzelową, w tym preparatów o działaniu antyoksydacyjnym, takich jak N-acetylocysteina. Mimo że nie ma przekonujących dowodów na skuteczność takiego postępowania [2, 64], celowe wydaje się stosowanie leków z tej grupy w zaostrzeniach, zwłaszcza przebiegających z utrudnionym wydzieleniem oskrzelowym.

Nie zaleca się także profilaktycznego lub długotrwałego stosowania antybiotyków.

Natomiast na każdym etapie choroby, także w bardzo zaawansowanych stadiach, jest wskazane leczenie zespołu uzależnienia od tytoniu. Istnieją przekonujące dowody na poprawę czynności płuc i przeżycie u chorych, którzy zrezygnowali z nałogu [65, 66]. Ponadto ważnym aspektem jest bezwzględny zakaz stosowania domowego leczenia tlenem u osób palących tytoń od wielu lat.

Warto też wspomnieć, że u niektórych chorych na zaawansowane postaci POChP można uzyskać poprawę utlenowania krwi poprzez zastosowanie almitryny, choć nie jest to postępowanie standardowe [67].

Podsumowanie

Zaawansowana postać POChP jest chorobą o bardzo poważnym rokowaniu, przebiegającą z nasilonymi objawami ogólnymi oraz ze strony układu oddechowego, które utrzymują się nawet mimo właściwego leczenia. Doświadczenia z codziennej praktyki wskazują, że wielu pacjentów nie otrzymuje skutecznej pomocy. Wydaje się zatem konieczne opracowanie krajowych zaleceń dotyczących paliatywnej opieki nad chorymi na zaawansowaną postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Piśmiennictwo

1. Bednarek M., Maciejewski J., Woźniak M. i wsp. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
2. www.goldcopd.org.
3. Lee S.H., Goswami S., Grudo A. i wsp. Antiasthma autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat. Med.* 2007; 13: 567–560.
4. Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. i wsp. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101: 177–185.
5. Hopkinson N.S., Tennant R.C., Dayer M.J. i wsp. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2007; 13: 8–25.
6. Baghai-Ravary R., Quint J.K., Goldring J.J. i wsp. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2009; 103: 216–223.
7. Sliwinski P., Macklem P.T. Inspiratory muscle dysfunction as a cause of death in COPD patients. *Mon. Arch. Chest. Dis.* 1997; 52: 380–383.
8. Calikoglu M., Sahin G., Unlu A. i wsp. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004; 71: 45–50.
9. Di Fazio I., Franzoni S., Frisoni G.B. i wsp. Predictive role of single disease and their combination on recovery of balance and gait in disabled elderly patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2006; 7: 208–211.
10. Churg A., Wang R.D., Tai H. i wsp. Tumor necrosis factor-alpha drives 70% of cigarette smoking-induced emphysema in the mouse. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 492–498.
11. Burge S., Wedzicha W. COPD exacerbation: definition and classification. *Eur. Respir. J.* 2003; 41 (supl.): 46–53.
12. Córscala L., Krajnik M., Damps-Konstańska I. i wsp. Need for palliation in patients with the severe COPD: a questionnaire study. *Adv. Palliat. Med.* 2007; 3: 107–109.
13. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1204–1213.
14. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FRV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1966; 153: 1530–1535.
15. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman-Sanchez P. i wsp. Severe acute exacerbations and mortality on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
16. Monsó E., Ruiz J., Rosell A. i wsp. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1316–1320.
17. Rizkallah J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 135: 786–793.
18. Viegi G., Maio S., Pistelli F. i wsp. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: health effects of air pollution. *Respirology* 2006; 11: 523–532.
19. Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M. i wsp. A comparison of the level of dyspnea vs. disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999; 116: 1632–1637.

20. Budweiser S., Hitzl A.P., Jorres R.A i wsp. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res.* 2007; 8: 1–9.
21. Tsai C.L., Hodder R.V., Page J.H. i wsp. The short-form chronic respiratory disease questionnaire was a valid, reliable, and responsive quality-of-life instrument in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Epidemiol.* 2008; 61: 489–497.
22. Miravites M., Ferrer M., Pont A. i wsp. IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387–395.
23. Kunik M.E., Roundy K., Veazey C. i wsp. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127: 1205–1211.
24. van Manen J.G., Bindels P.J., Dekker F.W. i wsp. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416.
25. Maurer J., Rebbapragada V., Borson S. i wsp. Anxiety and depression in COPD. *Chest* 2008; 134: 43–56.
26. De Voogd J.N., Wempe J.B., Koeter G.H. i wsp. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 619–625.
27. Budweiser S., Jorres R.A., Riedl T. i wsp. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest* 2007; 131: 1650–1658.
28. Ai-Ping C., Lee K.H., Lim T.K. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005; 128: 518–524.
29. Fruchter D., Yigla M. Predictors of long-term survival in elderly patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2008; 133: 851–855.
30. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. i wsp. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
31. Cote C.G., Dordelly R.J., Celli B.R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696.
32. Cote C.G., Pinto-Plata V.M., Marin J.M. i wsp. The modified BODE index validation with mortality in COPD. *ERJ* 2008; 102: 27–35.
33. Perng D.W., Huang H.Y., Chen H.M. i wsp. Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD: a potential guide to treatment. *Chest* 2004; 126: 375–381.
34. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. i wsp. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51: 267–271.
35. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
36. De Torres J.P., Pinto-Plata V., Casanova C. i wsp. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336–1346.
37. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. i wsp. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
38. Vogelmeier C., Kardos P., Harari S. i wsp. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir. Med.* 2008; 102: 1511–1520.
39. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
40. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
41. Perng D.-W., Tao C.-W., Su K.-C. i wsp. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 778–784.
42. Sobieraj D.M., White C.M., Coleman C.I. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1416–1425.
43. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 11–16.
44. Keenan S.P., Gregor J., Sibbald W.J. i wsp. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2094–2102.
45. Hess D.R. The evidence for noninvasive positive pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review. *Respir. Care* 2004; 49: 810–829.
46. Borghi-Silva A., Reis M.S., Mendes R.G. i wsp. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir. Med.* 2008; 102: 1117–1123.
47. Dreher M., Doncheva E., Schwoerer A. i wsp. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration* 2008; DOI: 10.1159/000187717.
48. Keilty S.E., Ponte J., Fleming T.A., Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 990–996.
49. Cuomo A., Delmastro M., Ceriana P. i wsp. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat. Med.* 2004; 18: 602–610.
50. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD (<http://www.thoracic.org/sections/copd>).
51. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
52. Snider G.L. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of non-bullous emphysema. *Chest* 1996; 109: 540–548.
53. www.unos.org.
54. Bando K., Paradis I.L., Keenan R.J. i wsp. Comparison of outcomes after single and bilateral lung transplantation for obstructive lung disease. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 692–698.
55. Heng D., Sharples L.D., McNeil K. i wsp. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 1255–1263.
56. Lanken P.N., Terry P.B., DeLisser H.M. i wsp. An official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical care. *AJRCCM* 2008; 177: 912–927.

57. Lacasse Y., Martin S., Lasserson T.J., Goldstein R.S. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive respiratory disease. A Cochrane systematic review. *Eur. Medicophys.* 2007; 43: 475–485.
58. Foglio K., Bianchi L., Bruletti G. i wsp. Seven year course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir. Med.* 2007; 101: 1961–1970.
59. Carone M., Patessio A., Ambrosino N. i wsp. Effect of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure (CRF) due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the Maugeri Study. *Respir. Med.* 2007; 101: 2447–2453.
60. Martin U.J., Hincapie L., Nimchuk M. i wsp. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic ventilation. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2259–2265.
61. Clemens K.E., Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J. Pain Sympt. Manage.* 2007; 33: 473–481.
62. Krajnik M., Jassem E. Objawowe leczenie nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2009; 170–190.
63. Navigante A.H., Cerchietti L.C., Castro M.A. i wsp. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J. Pain Sympt. Manage.* 2006; 31: 38–47.
64. Black P.P. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Systematic review. *Cochrane Library* 2009 (www.thecochranelibrary.com).
65. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., i wsp. The effects of a smoking cessation intervention on a 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
66. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.
67. Górecka D., Śliwiński P., Pałaszewicz G. i wsp. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Respiration* 2003; 70: 275–283.