

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

обзори

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Н. Йорданов

Отделение Палиативни грижи при Комплексен Онкологичен Център – Враца

Резюме

Повече от 70% от онкологично болните в терминалната фаза на болестта изпитват проблеми свързани с дишането. Някои от тях са много драматични, като пристъпите на задух, и значително влошават качеството на живот на болните. Други като терминалното хъркане са източник на страдание и внушават безсилие у роднините на пациента. В статията са представени най-честите респираторни симптоми в терминалния стадий на онкологичното заболяване и начините за тяхното повлияване със средствата на палиативната медицина.

Ключови думи: авансирало онкологично заболяване, терминална фаза, задух, терминално хъркане.

**„И създаде Господ Бог човека от земна пръст и вдъхна в лицето му
дихание за живот; и стана човекът жива душа.”**

Библия; Битие; гл.2/7

RESPIRATORY PROBLEMS IN ADVANCED CANCER

N. Yordanov

Palliative care department; Comprehensive Cancer Centre – Vratsa

Abstract

More than 70% of advanced cancer patients have respiratory problems during the terminal phase of their disease. Some of these symptoms like dyspnea are very dramatic and have significant impact on the patient's quality of life. Other as terminal (death) rattle is very distressing not as much for the patient himself as for the patient's family. In this article are reviewed the most frequent and distressing respiratory symptoms experienced by the terminal cancer patients and the ways to deal with using palliative medicine approach.

Key words: Advanced cancer; terminal stage; dyspnea; death rattle.

“Then the LORD God formed the man from the dust of the ground. He breathed the breath of life into the man's nostrils, and the man became a living person.”

Genesis 2:7 New Living Translation (©2007)

Задух (диспнея, недостиг на въздух)

Дишане и живот – две понятия, които са синоними. Животът започва с първата глътка въздух и си отива с последния дъх. Дишането е толкова естествено, че става обект на внимание едва когато се появят проблеми. А те нарастват по честота и интензивност с прогресията на почти всяко хронично заболяване. Проблемите свързани с дишането са източник на страдание у болните и предизвикват чувства на безсилие у техните близки. Задухът е най-често срещания симптом в терминалната фаза на всяко боледуване.

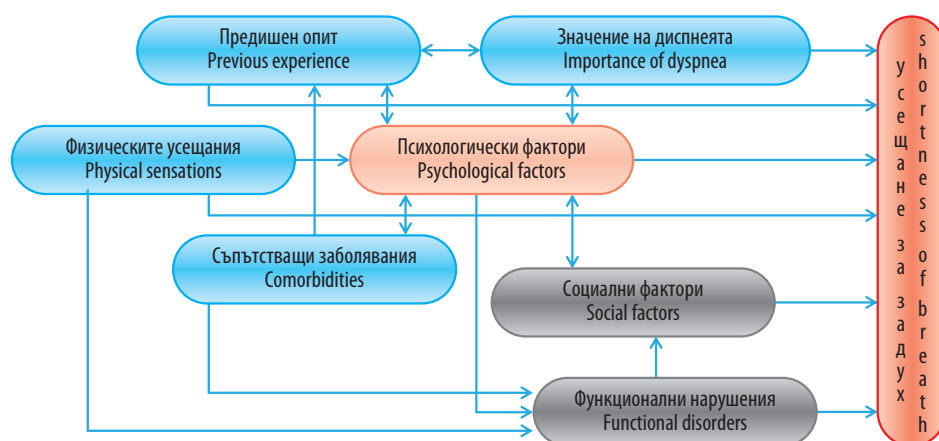
Диспнея, задух, недостиг на въздух, задушаване – с тези термини се обозначава субективното усещане за дихателен дискомфорт, което включва качествено различни усещания, силно различаващи се по интензивност. Чувството за задух се поражда от взаимодействията на множество физиологични, психологични и социални фактори, както и от такива произхождащи от околната среда, и които предизвикват вторични физиологични и поведенчески отговори (Фиг. 1). Задухът, който настъпва при физическо усилие е нормално физиологично явление, което се среща при хора с ниска степен на физическа тренираност, честотата на което нараства с напредване на възрастта. Това нормално физиологично явление се превръща в патологично състояние, когато влияе върху ежедневието на болния, ограничава активността му и води до нарушения в психичното му състояние, като предизвиква тревожност и паника.

Dyspnea

Breathing is life. These two words are synonyms. Life starts with the first breath and ends with the last one. Breathing is so natural for each of us that we start to pay attention only when we start to experience problems. Respiratory problems are very common symptoms in almost every advanced disease. These symptoms are amongst the major causes for distress in patients and source of helplessness in their relatives. Dyspnea is amongst of the most common symptoms experienced almost by everyone in the last days of life.

Words dyspnea, breathlessness, suffocation are synonyms and describe the subjective feeling of breathing discomfort with different intensity. Dyspnea is the result of complex interaction of many different physiologic, psychological, social and environmental factors causing secondary physiologic and behavioristic responses in patient (Fig. 1). Dyspnea after physical activity is the normal physiologic response of the less trained persons that become more frequent while aging. But when this ordinary phenomena turns into pathological state affecting patients everyday life it becomes one of the major sources of distress, anxiety and panic.

Фиг. 1. Фактори оказващи влияние върху усещането за задушаване (по J. Shad и D. Dudgeon).
Fig. 1. Factors influencing the feeling of suffocation (by J. Shad and D. Dudgeon).



Диспнеята е често срещан симптом при болните с напреднало онкологично заболяване, особено в случаите, когато са ангажирани белите дробове. Почти половината от болните с авансирал белодробен карцином съобщават за задух, който значително ограничава тяхната ежедневна физическа активност, като при ¼ от тях е довел и до значително влошаване на настроението, ограничил е връзките им в семейството и като цяло ги е лишило от наслаждение от живота (31).

Dyspnea is a frequently experienced symptom by the cancer patients especially when patient's lungs are affected by the disease. Almost half of the lung cancer patients reported shortness of breath that significantly affects their physical activity, dyspnea also affects mood in ¼ of these patients, limited their family interactions and diminished their enjoyment of life (31).

Болните с авансирал белодробен карцином най-често съобщават за пристъпи на задух, който има следните клинични характеристики (15):

- Епизодични пристъпи, които продължават около 10-15 мин. Те най-често се отключват от действия и състояния, които преди са били обичайни за болния – физическа активност, като ходене, навеждане напред или говорене; или психически състояния, като напрегнатост и тревожност. Пристъпите карат болните да се чувстват изтощени и безсилни.

- Задухът ограничава значително общата активност на болните, което води до промяна в ежедневието им, ограничава социалните им контакти, нарушава социалните роли в семейството, води до зависимост и е в основата на настъпващите отчуждение, гняв и депресия.

- Пристъпите на задух водят до появата на негативни емоции като страх, паника, безнадеждност и усещане за настъпваща смърт (Фиг. 2).

Dyspnea in advanced cancer has these clinical features (15):

- Episode of breathlessness that last about 10-15 min. Often these episodes are triggered by formerly usual for the patient activities and conditions – mostly by physical activities as walking, talking, bending or psychological conditions as anxiety and stress. The experienced episode of dyspnea usually made patients feel exhausted and powerless.

- Dyspnea significantly affects overall activities of the patients and thus limits their social contacts, destroys recognized family roles and leads to alienation, anger and depression.

- Dyspnea episodes trigger negative emotions as fear, panic, hopelessness and feeling of near coming death (Fig. 2).

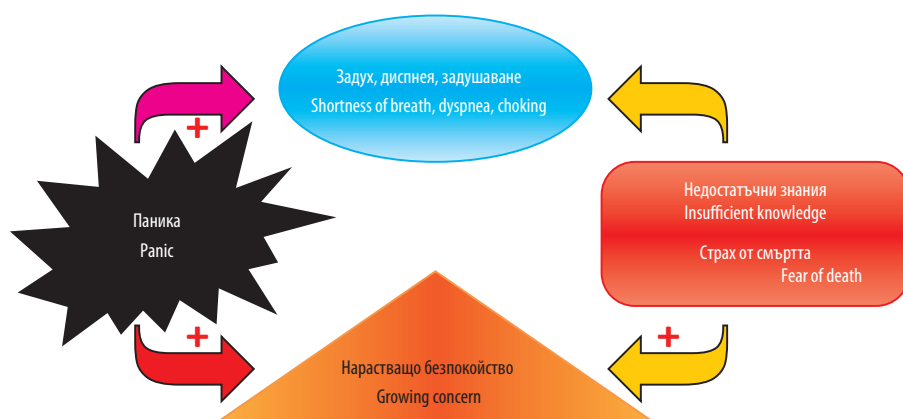
reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Фиг. 2. Психологически фактори влияещи върху усещането за задух (по R. Twycross и A. Wilcock).

Fig. 2. Psychological factors influencing the perception of dyspnea (by R. Twycross and A. Wilcock).



- Много често болните с авансирало онкологично заболяване се оплакват от пристъпи на изразен задух при интактен бял дроб. Обяснението за наличието на задух при липсата на ангажиране на белия дроб е слабостта на дихателната мускулатура предизвикана от прогресията на онкологичното заболяване, от предизвиканата от него кахексия и прогресивно нарастващото изтощение. Болни, които изпитват задух при усилие, често определят изпитваната от тях мускулна слабост като основен фактор, ограничаващ ежедневието им активност (30).

- Честотата на болните, изпитващи задух в терминалната фаза на боледуването при други хронични заболявания варира от 90-95% при болните с ХОББ; 60-90% при сърдечни заболявания и от 10-60% при болните със СПИН и бъбречна недостатъчност (30). Честотата на задуха като симптом нараства с приближаването на смъртта. 70% от болните с онкологично забо-

- Often advanced cancer patients complain of dyspnea having intact lungs. The explanation is the breathing muscles' weakness and cachexia caused by the cancer progression and concomitant exhaustion. Advanced cancer patient that experience dyspnea in minimal activity often point their muscle weakness as the major cause that limits their everyday activities (30).

- Almost 90-95% of the patients with terminal COPD; 60-90% with chronic heart failure and between 10 – 60% of the patients with terminal renal insufficiency and AIDS also experience dyspnea (3). The frequency of dyspnea as a symptom increase near death. Thus almost 70% of the cancer patients complain of dyspnea attacks in the last week of their life and in 25% dyspnea is very intensive in the last days. That's why dyspnea is

обзори

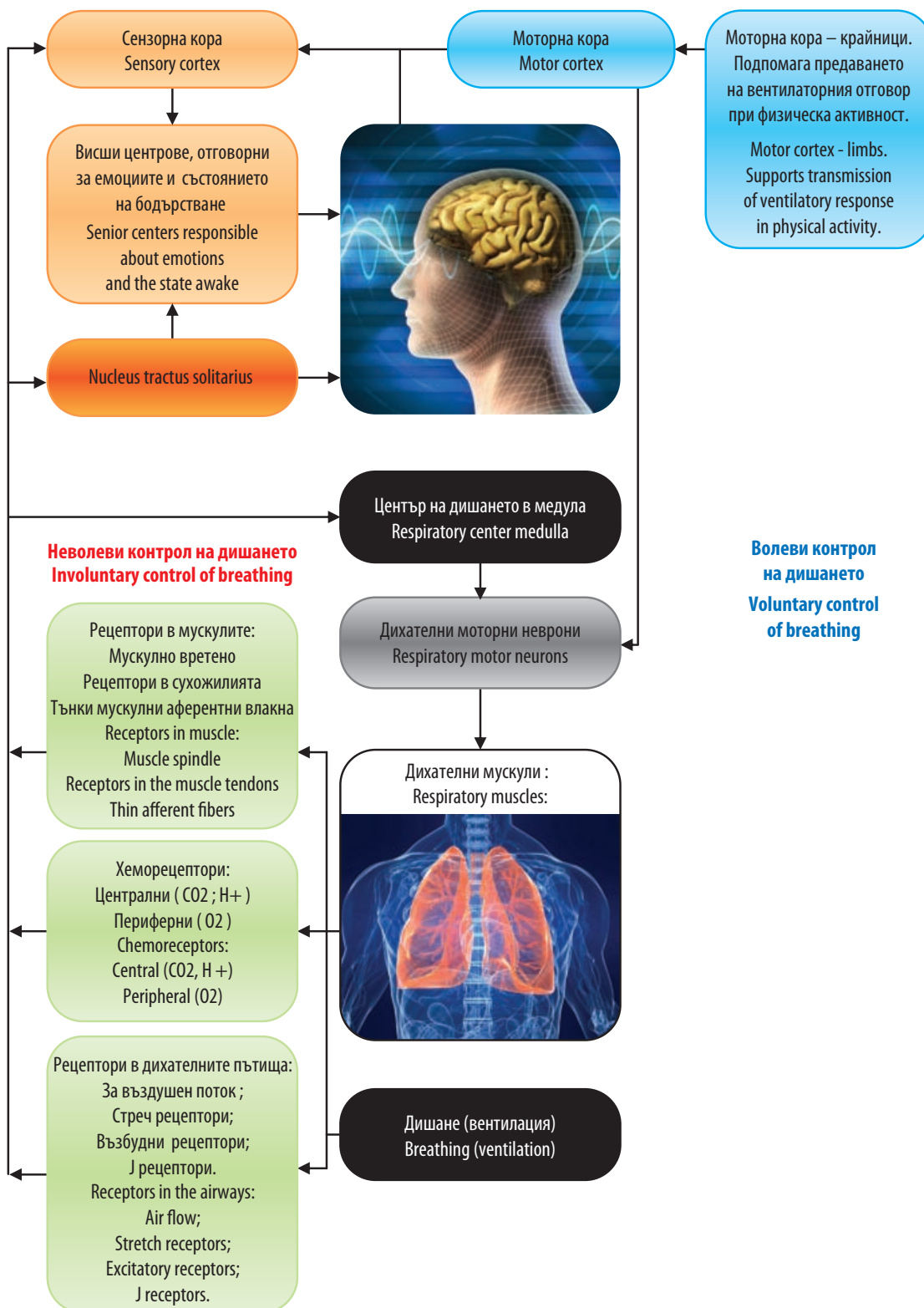
РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

ляване изпитват задух в последните седмици от живота, като при 25% задуха е много интензивен особено в последните дни. Диспнеята е вторият независим симптом след оценката на общото състояние (performance status), който може да се използва като фактор предсказващ преживяемостта на болния (27).

the second independent factor after performance status that may be used to predict patient's survival (27).

Фиг. 3. Модел на контрол на дишането и усещанията от респираторния тракт (по R. Twycross и A. Wilcock).
Fig. 3. Model of control of breathing and sensation of respiratory tract (by R. Twycross and A. Wilcock).



Физиология на дишането и патогенеза на задуха (Фиг. 3)

Дихателният център, който се намира в мозъчния ствол генерира импулсите, които водят до ритмичното, неволево дишане и активността му в най-голяма степен зависи от регулирането на нивото на въглеродния двуокис в артериалната кръв (а от тук и от алкално-киселинния баланс) и подържането на адекватно ниво на артериалния кислород. Неговата дейност се модулира от:

- По-горните центрове, които се влияят от нивото на будност, от емоциите, температурата, активността на моторната кора и др.;
- Хеморецепторите, които се повлияват от хипоксия, хиперкапния, нарушения в рН – като ацидоза и алкалоза;
- Дихателните пътища – тяхната деформация и/или колапс;
- Дихателната мускулатура, която зависи от наличната умора, слабост и кахексия.

Следните невротрансмитери и невромодулаори имат отношение към контрола на дишането (Табл. 1) (34):

Physiology of breathing and pathogenesis of dyspnea (Fig. 3).

The breathing center is situated in medulla and generates the impulses that trigger the rhythmic involuntary breathing and its activity is mainly stimulated by the level of CO2 in the arterial blood (and also by acid alkaline balance) and also by the adequate arterial blood level of O2.

The activity of the breathing center is also modulated by:

- Higher brain centers that are responsible for emotions, temperature control, motor cortex activities, level of alertness etc.
- Chemoreceptors for hypoxia, hypercapnia and disturbances in pH balance as acidosis or alkalosis.
- Intact airways and their deformities and collapse.
- Respiratory muscles and their level of exhaustion and weakness, and the disease caused cachexia.

Neurotransmitters and neuromodulators affecting breathing and its control (34).

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Табл. 1. Невротрансмитери и тяхното отношение към дишането.
Tabl. 1. Neurotransmitters and their effect on breathing regulation.

Вещество	Ефект върху дишането	Substance	Effect on breathing
Невротрансмитери, от които зависи дихателния ритъм		Neurotransmitters affecting breathing rhythm	
Глутамат	Стимулира генерирането и трансмисията на дихателния ритъм	Glutamate	Stimulates and generates transmission of breathing rhythm
GABA	Трансмисия на фазовите вълни на инхибиране	GABA	Transmission of phase waves of inhibition
Глицин	Трансмисия на фазовите вълни на инхибиране	Glycine	As GABA
Невротрансмитери отговорни за оформянето на респираторния модел		Neurotransmitters forming respiratory model	
Ацетилхолин	Стимулиращ или инхибиращ	Acetyl Choline	Stimulating or inhibiting
Серотонин/5HT	Основно инхибиращо действие	Serotonin /5HT	Mainly inhibiting
Норадреналин	Предимно стимулиращо	Noradrenalin	Mainly stimulating
Адреналин	Предимно стимулиращо	Adrenalin	As above
Допамин	Предимно стимулиращо (влияе върху честотата на дишането)	Dopamine	Mainly stimulating
Опиоиди	Подтискат дишането предимно като взаимодействат с ефекта на глутамат	Opioids	Respiratory suppression mainly by interacting with glutamate effects
Субстанция Р	Предимно стимулиращо (влияе върху дихателния обем)	Substance P	Mainly stimulating (affects respiratory volume)
Соматостатин	Инхибитор	Somatostatine	Inhibitor
Холецистокинин	Стимулиране или инхибиране	Cholecystokinin	Stimulating or inhibiting
Тиреотропин - рилизинг хормон	Стимулиращо	Thyreotropine releasing hormone	Stimulating

Волевият контрол на дишането позволява автономността на дихателния център да бъде пренебрегнат за известен период, което позволява извършването на такива дейности като говорене, гълтане и кашлица. Обичайно усещанията породени от дишането, бидейки подпрагови, не се възприемат от съзнанието, тъй като се филтрират и не могат да преодолеят съществуващия праг. Осъзнаването за появата на дихателни проблеми става или тогава, когато усещанията свързани с дишането повишат интензивността си и надхвърлят прага и/или когато поради съпътстващи физически, психически или емоционални проблеми нивото на прага е намалено (21).

По време на физическа активност или при усилие се повишава броя на импулсите към

The voluntary control of breathing can suppress the autonomous activity of breathing generator for limited time and for certain occasions as talking, swallowing or coughing. Usually the respiratory sensations are below the threshold and are filtered, and this is the reason that breathing sensations are not perceived by our consciousness. Realizing that there are respiratory problems usually is due to the increasing intensity of breathing sensations or in cases of lowering the threshold by existing somatic, psychological or emotional problems (21).

Physical activities increase the number of the impulses to the inspiratory muscles and thus increase the amount of work done by these mus-

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

инспираторните мускули т.е. увеличава се работата на дихателната мускулатура. При здрави индивиди увеличената работа съответства на адекватни промени в дишането – повишена вентилация, адекватни сигнали за промените налягания, въздушен поток и дихателни движения както на белите дробове, така и на гръдната стена. По този начин дишането е адекватно на усилието и остава в границите на физиологичния комфорт.

Задухът се проявява клинично, когато промените в наляганията, въздушния поток или движението на белите дробове и гръдната стена не са адекватни на двигателния стимул, т.е. на лице е несъответствие между моторния стимул и механичния отговор на дихателната система (познато като невромеханична дисоциация) (34). Такова несъответствие настъпва при състояния свързани с:

- Повишени вентилаторни нужди, като например при заболявания на белодробния паренхим и белодробното съдово русло;
- Нарушен вентилаторен импеданс, като например при повишено еластично или резистивно натоварване;
- Нарушения на дихателната мускулатура, като например при моторневронни заболявания и при нарвно-мускулни заболявания;
- Нарушения на кръвно газовия статус.

В тези случаи усилията за осъществяване на адекватно дишане са непропорционално високи за съществуващите вентилаторни възможности, надхвърлят прага на поносимост и започват да се възприемат като нетипични и винаги като неприятни. Последното определя емоционалния отговор (страх, тревожност, паника), който от своя страна води до промени в поведението на болния като намалена активност, пуфкащо, през стиснати устни, дишане и търсене на медицинска помощ, която да облекчи задуха и усещането за задушаване, и да премахне страха и страданието. Тези преживявания се модифицират от предишния опит на болния, неговата личност, очакванията му, нивото на ангажираност на вниманието, модела на поведение и емоционалното му състояние. При някои болни страхът може да предизвика паникова атака, която чрез вегетативната нервна система да модифицира отговорите на дихателната и сърдечносъдовата системи, като по този начин още повече да увеличи дихателния дискомфорт (26).

Причини за задух

Схематично причините за задух са дадени на фигура 4.

Диспнеята (недостигът на въздух) при авансирало онкологично заболяване често се дължи на комбинация от няколко причини (Табл. 2).

Като цяло причините за задуха при болни с авансирало онкологично заболяване могат да се обособят в две големи групи като:

cles. In healthy individuals the increased work is proportional to the ongoing respiratory changes – increased ventilation, adequate nerve signals about pressure changes, air flow and respiratory movements coming not only from the lungs but also and from the thorax wall. These changes of breathing efforts are adequate to the increased demands of breathing and thus maintain the physiological comfort.

Dyspnea is manifested when changes in air flow, pressure gradients, or movements of the lungs and chest wall are not adequate to the motor stimulus i.e. there is disproportion between nerve stimulus and mechanical response of the respiratory system (also known as neuronal-mechanical dissociation) (34) and usually such disproportion is due to:

- Increased ventilatory needs as seen in diseases of lung parenchyma or pulmonary vascular bed;
- Disturbed ventilatory impedance as seen in cases with increased elastic or resistive load;
- Disturbances and abnormalities in respiratory muscles as seen in neuromuscular diseases;
- Blood gases disorders.

In cases when the efforts to ensure adequate respiration are relatively higher than the existing ventilatory capacity and when the threshold is reached and overcome the efforts are experienced as unusual but always as unpleasant. This leads to emotional response as fear, anxiety and panic. All these bring changes in patient's behavior as less and restricted activities, puff breathing through clinched lips and help seeking behavior to lessen the breathlessness and to relief the fear and distress. All these responses are modified through patient's former experience, his personality, level of consciousness, level of attention and emotional status. In some patients the experienced fear may trigger panic attack that will worsen the experienced breathlessness through the modifies response of the autonomic nervous system (26).

Causes of dyspnea (Fig. 4)

Dyspnea (breathlessness) in advanced cancer is often a combination of many different causes (Tabl. 2).

Causes of dyspnea in advanced cancer can be summarized into:

Локални кардио-пулмонални и системни причини

Кардио-пулмоналните причини са основни за развитието на диспнея при авансирало онкологично заболяване, като сред тях най-честите са ангажирането на паренхима на белите дробове от туморния процес (първичен или метастатичен) и появата на малигнени плеврални изливи (26). Dudgeon et al 1998 (12) установяват, че от 100 онкологично болни с клинично изразена диспнея при рентгеново изследване се откриват паренхимни проблеми при 54%, патологично променени медиастинални и хилусни лимфни възли при 30%, плеврален излив при 36% и карциноматозен лимфангит при 8%. При 9% от изследваните болни рентгенологично не е открита патологична промяна. Системните причини, водещи до, или влошаващи протичането на задуха като анемия, асцит, хепатомегалия и/или изразена мускулна слабост могат да се проявят и да съществуват едновременно с локалните причини. Те са в основата на една трета от слу-

Due to local cardio-pulmonary changes and systemic causes

Cardio-pulmonary disorders are one of the main causes for dyspnea in advanced cancer and among them the most frequent are involvement of pulmonary parenchyma by the cancer (primary or secondary) and development of malignant pleural effusion (26). Dudgeon et al. 1998 (12) published results of investigation of 100 advanced cancer patients suffering from dyspnea. They found out that in 54% of the patients X-ray investigation revealed pulmonary parenchyma involvement, changes in mediastinal lymph nodes and in lymph nodes of the chyle in 30% of the patients, pleural effusion in 36% of them and lymphangitis carcinomatosa in 8% of the investigated patients. 9% of the patients experience dyspnea but X-ray investigation did not show any pathological changes. Systemic causes leading to worsening of the experienced dyspnea as anemia, abdominal distension from hepatomegaly or ascites and concomitant abdominal muscles weakness may also exist simultaneously with the

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Табл. 2 Причини за задух при авансирали онкологични заболявания.

Онкологичното заболяване	Лечението на онкологичното заболяване	Предизвикани от онкологичното заболяване изтощение и залежаване	Друга, не свързана с онкологичното заболяване и лечението причина
Плеврален излив	Оперативни интервенции – лобектомия, пулмонектомия	Анемия	ХОББ
Обструкция на дихателни пътища	Лъчево индуцирана фиброза на белите дробове	Белодробни ателктази вследствие затруднено откашляне	Астма
Заместване на белодробния паренхим от туморна тъкан	Предизвикани от химиотерапията пневмонит и фиброза на белите дробове	Белодробен емболизъм при залежаване	Сърдечна недостатъчност
Карциноматозен лимфангит	Предизвикани от цитостатичното лечение увреждания на миокарда-кардиомиопатия	Пневмония при залежаване	Нарушения в АКР - ацидоза
Туморни микроемболи на съдовете на белия дроб	Лечение с прогестогени – стимулират вентилацията и повишават чувствителността към CO ₂	Белодробен емпием	Температура и треска
Метастazi и инвазия на сърцето и перикарда		Мускулна слабост поради изтощение и кахексия	Пневмоторакс
Перикарден излив			Тревожност
Парализа на диафрагмалните нерви			Паникови атаки
Компресия (обструкция) на горната празна вена			Паническо разстройство
Напрегнат асцит			Депресия
Раздути чревни бримки и големи туморни маси в корема			
Кахексия			
Слабост на дихателната мускулатура – паранеопластични състояния			

Tabl. 2. Causes for breathlessness in advanced cancer.

Cancer itself	Anticancer treatment	Caused by the cancer progression, debility, cachexia and exhaustion	Other reasons not related to cancer, its treatment and progression
Pleural effusion	Surgical treatment – lobectomy or pneumonectomy	Anemia	COPD
Airway obstruction	Post radiotherapy pulmonary fibrosis	Pulmonary atelectasis caused by difficulties in expectoration	Asthma
Replacement of pulmonary parenchyma by tumor	Chemotherapy induced pneumonitis and pulmonary fibrosis	Pulmonary embolism	Chronic heart failure
Lymphangitis carcinomatosa	Chemotherapy induced cardiomyopathy	Pneumonia	Disturbances in acid alkaline balance - Acidosis
Micro emboli in pulmonary bed caused by cancer	Induced by progestogen's treatment ventilatory stimulation	Pulmonary empyema	Fever and shivering
Cancer invasion of pericardium and heart	Increased by progestogen's treatment sensitivity to CO ₂	Muscle weakness due to cachexia and exhaustion	Pneumothorax
Pericardial effusion		Cachexia	Anxiety
Paralysis of phrenic nerves		Muscle weakness	Panic attack
Obstruction of vena cava superior			Panic disorder
Tense ascites			Depression
Abdominal tumor			
Neuromuscular disorders- paraneoplastic syndromes			
Respiratory muscle weakness in patients with cancer cachexia			

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

чаите на клинично изразен задух, при които не е открита локална кардио-пулмонална патология (26).

Малигнени, парамалигнени и немалигнени причини

Локалните кардиопулмонални и системни причини могат от своя страна да бъдат разделени на предизвикани от онкологичното заболяване и такива, които не са предизвикани от него, но които имат директен ефект върху прогнозата. Малигнените причини са в следствие на директното влияние на онкологичното заболяване, докато парамалигнените причини са в резултат на индиректния ефект на тумора, като залежаване, склонност към инфекции и тромбоемболизъм, или са свързани с лечението на онкологичното заболяване. Допълнително влияние оказват и често срещаните при онкологично болните пациенти немалигнени заболявания като ХОББ и/или сърдечни заболявания.

Определянето на физиологичните промени довели до появата на задух е в основата на терапевтичното поведение. Изследваните физиологични параметри включват спирометрия, максимално инспираторно налягане (MIP) и кислородна сатурация. Често белодробната функция при онкологично болните е увредена, поради което при клиничния преглед лесно може да бъде пропусната иначе лечима обструкция на дихателните пътища. Независимо, че обструкция на дихателните пътища е била установена при почти половината от изследваните болни с белодробен карцином, едва 14.4% са получавали бронходилатиращо лечение (20).

Въпреки, че няма пряка зависимост между степента на нарушение на белодробната функция и интензитета на диспнеята е установено, че патологично променена белодробна функция се среща в 75% до 98% от случаите на болни с онкологично заболяване, които се оплакват от задух (16). При авансирало онкологично заболяване прогресиращата мускулна слабост допринася за изпитвания задух. Установено е, че средното инспираторно налягане (MIP), с което се измерва силата на дихателните мускули, е било значително по-ниско от нормалното при онкологично болни пациенти оплакващи се от задух (12), и че това е независим фактор, който предсказва интензивността на изпитвания задух (8). Установяването на хипоксия може да влияе върху терапевтичното поведение при болни с диспнея въпреки наличните противоречиви данни, по отношение на връзката между хипоксията и степента на задуха (20). При повече от половината болни, които се оплакват от диспнея при авансирало онкологично заболяване се установява хипоксемия и при около 1/5 се установява съпътстваща миокардна исхемия или аритмия. Въпреки, че тютюнопушенето, мускулната слабост и пови-

local causes for breathlessness. Systemic changes are the main cause in almost one third of the patients that experience dyspnea without concomitant cardiopulmonary pathology (26).

Malignant, paramalignant and nonmalignant causes for dyspnea

Local cardio-pulmonary and systemic causes for dyspnea may also be classified as caused by cancer and causes not connected with cancer but that may have direct impact on the prognosis. Usually malignant causes for dyspnea are direct result from cancer and its progression while paramalignant causes are related to indirect effect of cancer on the patient as exhaustion, cachexia, infections and thromboembolism, or in many cases are related to the anticancer treatment. From particular interests are also the so called nonmalignant causes for dyspnea as COPD or heart failure.

Defining the physiologic changes that cause the dyspnea is the basis for proper treatment. Measurement of such parameters as maximal inspiratory pressure (MIP), O₂ saturation and spirometry are obligatory when treatment plan is created. Often pulmonary function in cancer patients is compromised and the standard clinical examination may easily miss otherwise easily to manage bronchial spasm. Although bronchial spasm were found in almost half of the investigated lung cancer patients only 14.4% of them were prescribed bronchodilators (20).

Although there is no connection between pulmonary damage and severity of dyspnea it was found that in 75% to 98% of the cancer patients experiencing dyspnea were found pathologic changes in pulmonary function (16). Another major cause for breathlessness in advanced cancer patients is severe muscles weakness and it was found that MIP used to measure the respiratory muscles strength was significantly reduced than normal in advanced cancer patients with dyspnea (13). It was also found that MIP can be used as an independent factor predicting the severity of the dyspnea (8). Hypoxia may influence the therapeutic approach to the dyspnea. There are not enough sufficient data concerning the level of hypoxia and the severity of the experienced dyspnea (20). In more than the half of the advanced cancer patient that complain from breathlessness was hypoxic. Also in this group of patients in about 1/5 of them were with myocardial ischemia or were arrhythmic. Although hypoxia, tobacco smoking, muscles weakness and hypercarbia (raised PaCO₂) all affect the ongoing dyspnea the panic and anxiety are the only clinical features experienced by the patient that always correlate with the severity of the breathlessness (8, 12).

шеното ниво на PaCO₂ влошават изпитвания от болния задух, тревожността е единствената клинична характеристика, която винаги корелира със степента на диспнеята (8, 12).

При по-голямата част от болните, които се оплакват от задух при авансирало онкологично заболяване най-често се установяват (12):

- Заболяване на белодробния парнехим или на плеврата
- Анамнестични данни за тютюнопушене
- Промени във функционалното изследване на дишането – обичайно чрез спирометрия се установяват следните типове промени вариращи по честота : **Смесен > Рестриктивен > Обструктивен**
- Изразена слабост на респираторната мускулатура

Оценка на болен със задух

Историята на оплакванията, клиничния преглед и подходящите изследвания, спомагат за определянето на водещата причината за появата на задух. Определянето на причината довела до бързо прогресиращо влошаване на състоянието, често пъти предоставя възможност за етиологично лечение, като например дрениране при малигнен плеврален излив или антибиотично лечение при инфекция. Комплексната оценка на състоянието трябва да включва още и оценка на знанията на болния за състоянието му и възможностите за лечение, страховете и вярванията, както и поведенческите му реакции при появата на задух, и какво е влиянието на задуха и онкологичното заболяване върху ежедневието на болния (11).

The major part of the advanced cancer patients who complain from dyspnea also have (12):

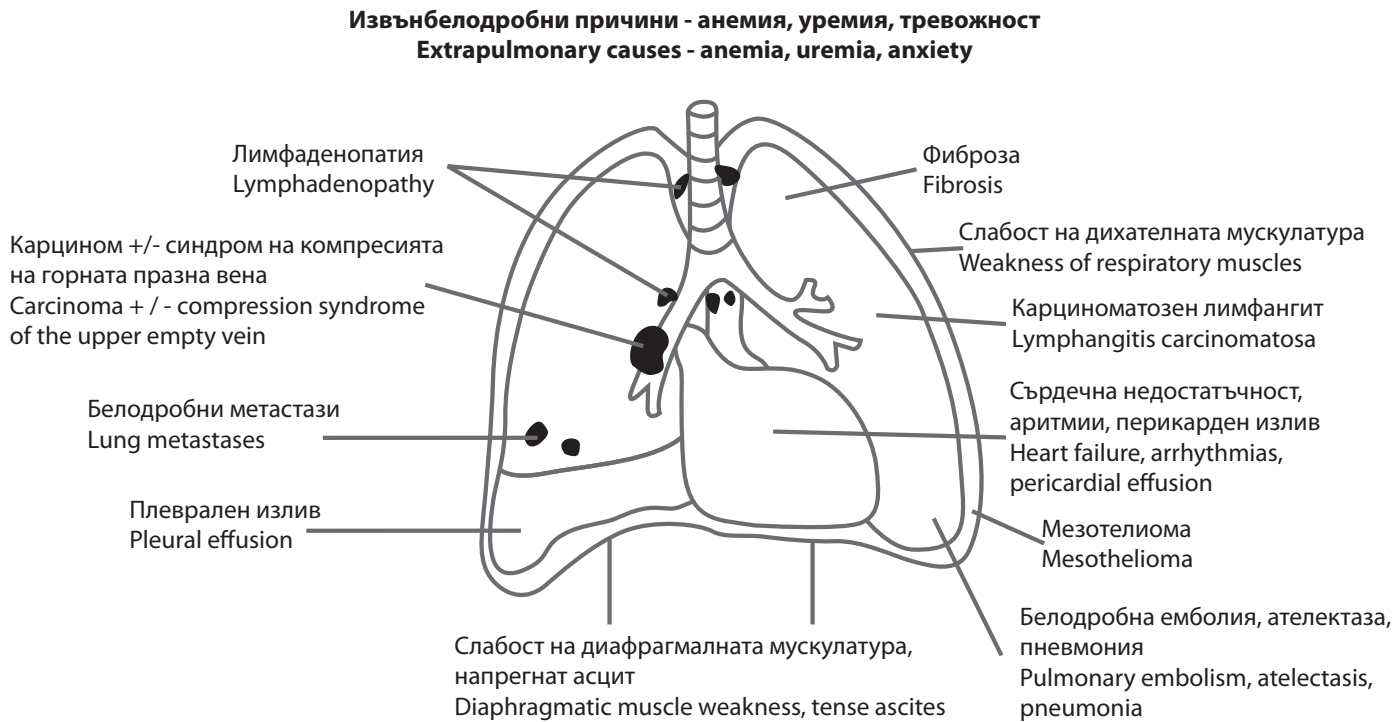
- Disease of the lungs and/or of the pleura;
- History of tobacco smoking;
- Changes in pulmonary functional tests – usually spirometria reveals these pathologic changes: **mixed > restrictive > obstructive**;
- Respiratory muscles weakness.

Assessment of dyspnea in advanced cancer patient

Detailed medical history, clinical examination and proper tests help to determine the type and the main cause for the dyspnea. Finding the cause often makes possible the etiologic treatment as pleural drainage in malignant pleural effusion or antibiotic treatment in patients with pulmonary infection. Complex assessment should also address patient’s knowledge about situation , her/his fears and misbeliefs, his/her reactions while experience dyspnea, how dyspnea and cancer affect patient’s everyday life (11).

Фиг. 4. Причини за задух при болни с авансирало онкологично заболяване.

Fig. 4. Causes for breathlessness in patients with advanced cancer.



Поведение

Задухът при болни с напреднало онкологично заболяване може да бъде обособен в следните три групи, които имат и различна прогностична стойност (Табл. 3 и Фиг. 5) (34):

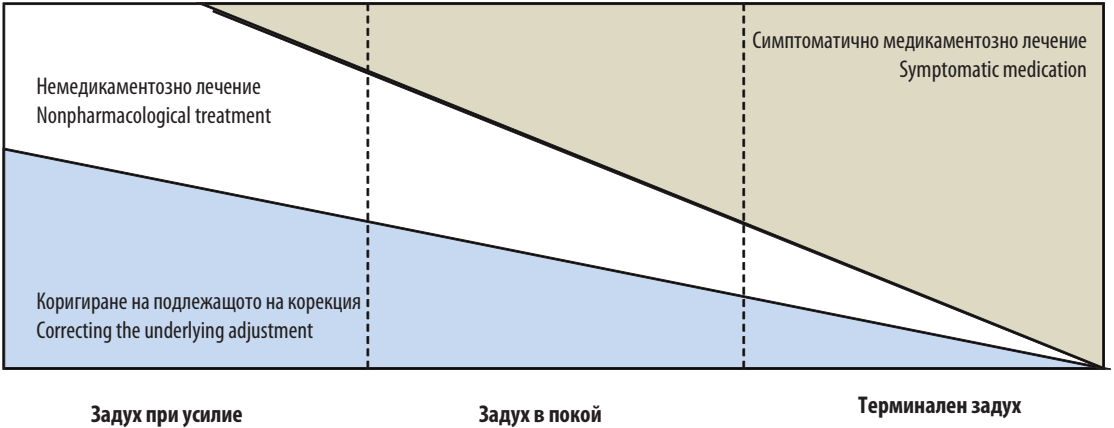
Management of dyspnea

Dyspnea in advanced cancer patients can be divided into three groups with different prognostic features (34):

Табл. 3. Прогнозирана преживяемост във връзка с изпитвания задух.
Tabl. 3. Dyspnea and estimated survival.

Характеристика на задуха	Прогноза (евентуална преживяемост)	Characteristics	Prognosis (estimated survival)
Задух при физическо усилие	Месеци – години	Dyspnea in physical efforts	Months to years
Задух в покой	Седмици – месеци	Dyspnea in rest	Weeks to months
Задух – терминален	Дни – седмици	Terminal dyspnea	Days to weeks

Фиг. 5. Възможности за лечение на задух при болни с авансирало онкологично заболяване (34).
Fig. 5. Options for treatment of dyspnea in patients with advanced cancer (34).



Лечението на задуха при болни с авансирало онкологично заболяване включва следните три категории (34):

- Коригиране на тези отклонения, които могат да бъдат коригирани
- Немедикаментозно лечение
- Медикаментозно лечение

Коригиране на подлежащото на корекция (отстраняване на причините)

При добро общо състояние и при очаквана по-голяма преживяемост приоритет би следвало да се даде на лечението, което би отстранило причините водещи до задух (Табл. 4), като се има предвид следното:

- Онкологичното заболяване ли е причината за изпитвания от болния задух?
- Ако „Да“ то може ли да модифицира хода на онкологичното заболяване?
- Ако онкологичното заболяване е причината довела до задух и не може да се модифицира неговия ход, то може ли да се модифицира влиянието, което то оказва върху болния?

Немедикаментозно лечение

Немедикаментозното лечение започва с уточняване на усещанията, които предизвиква пристъпа на задух, едновременно с изясняване на влиянието, което оказва върху психиката, поведението и активността на болния. Вдъхването на увереност на болния е в основата на немедикаментозното лечение на диспнеята. Освен това тук се включват още:

- Дихателни упражнения:
- Бързото и повърхностно дишане е неефективно, повишава мускулната работа и нивото

Treatment of dyspnea in advanced cancer patients include these three main features [6]:

- Correct the correctable
- Nondrug treatment
- Drug treatment

Correct that is correctable

If patient is in relatively stable condition and with expected longer survival the leading treatment should be targeted towards removing the cause for the dyspnea (Tabl. 4). One should always keep in mind the following:

- Is the cancer the main cause for dyspnea?
- If “Yes” could be the course of the disease modified?
- If cancer is the main cause for the dyspnea and its progression could not be modified, can its impact on the patient be modified?

Non pharmacological treatment of dyspnea

The nondrug treatment should start with defining the sensations caused by the breathlessness and their impact on the patient psychological and emotional state and on the patient’s activity and behavior. Reassure patient’s confidence is the first and most important step in nondrug treatment of the dyspnea. Nondrug treatments of dyspnea also include:

- Respiratory exercises
- Fast and shallow breathing is ineffective and may increase the muscle work and the level of hy-

Табл. 4 Коригиране на подлежащото на корекция.

Причина	Корекция	Причина	Корекция
Инфекция на дихателната система	Антибиотици; физиотерапия	ХОББ / Астма	Бронходилататори; кортикостероиди; физиотерапия
Компресия и обструкция на горна празна вена	Кортикостероиди; лъчетерапия; химиотерапия при лимфоми и дребноклетъчен рак; поставяне на стент	Обструкция на трахея, бронхи	Кортикостероиди; лъчетерапия; лазертерапия; поставяне на стент
Плеврален излив	Торакоцентеза; плевродеза	Хипоксия	Кислородолечение
Карциноматозен лимфангит	Кортикостероиди; диуретици; бронходилататори	Асцит	Диуретици; парацентеза
Перикарден излив	Парацентеза; кортикостероиди	Анемия	Хемотрансфузия; еритропоетин
Сърдечна недостатъчност	Диуретици; АСЕ инхибитори	Белодробна емболия	Антикоагулантна терапия
Слабост на дихателната мускулатура	Асистирана вентилация при избрани болни със заболяване на моторните неврони и амиотрофична латерална склероза		

Tab. 4 Correction of the underlying adjustment.

Cause	Correction	Cause	Correction
Pulmonary infection	Antibiotics Physiotherapy ;	COPD/Asthma	Bronchodilators; steroids; physiotherapy
Vena cava sup. compression	Steroids; radiotherapy ; chemotherapy in lymphoma and in SCLC	Obstruction of trachea and bronchus	Steroids, radiotherapy; laser therapy; stent
Pleural effusion	Pleural drainage; pleurodesis	Hypoxia	O ₂
Lymphangitis carcinomatosis	Steroids; diuretics bronchodilators	Ascites	Diuretics paracentesis
Pericardial effusion	Paracentesis steroids	Anemia	Blood transfusion; erythropoietin
Chronic heart failure	Diuretics ACE inhibitors	Pulmonary embolia	Anticoagulants
Respiratory muscles weakness	Assisted ventilation in some selected patients especially those with motor-neuronal disease and lateral amyotrophic sclerosis		

на хипоксията и е в основата на тревожността и паниката. Дихателните упражнения имат за цел да :

- о Възстановят релаксация и физиологичен модел на дишане;
- о Намалят работата на дихателната мускулатура;
- о Да осигурят чувство на контрол над дишането, което да осигури увереност във възможността за справяне със ситуацията при пристъп на задух.

Това се постига чрез:

- о Релаксираща терапия;
- о Промяна на типа дишане от гръдно към диафрагмено и засилване на ролята на диафрагменото дишане;
- о Обучаване на болните да издишват през стиснати устни след назално вдишване.

• Промяна на позата на болния
Някои болни особено тези с ХОББ намират облекчаване на състоянието на задух при промяна на позата, която да включва:

- Повишаване на абдоминалното налягане, което повишава ефективността на диафрагменото дишане – наведени напред с ръце опрени на коленете или на масата
- Подобряване на съотношението вентилация:перфузия при едностранно бронхо-пулмонално заболяване като ателектаза или неголям плеврален излив. Болните предпочитат да лежат на здравата страна с изключение на случаите, когато плевралния излив е много голям.

poxia. It is also one of the main causes for anxiety and panic. Main targets of the breathing exercises are to:

- о Restore the relaxation and physiologic model of breathing;
- о Lessen the amount of the work of the respiratory muscles;
- о Restore the sense of control on breathing and dyspnea and to bring confidence in patient's strengths to manage with the situation.

These aims are achieved by

- о Relaxation therapy;
- о Changing the type of breathing from chest breathing to diaphragm type ;
- о Teaching the patient to breath in through his/her nose and to exhale through clinched lips.

• Changing the patients position
Some patients especially those suffering from COPD feel much better after changing the posture that includes:

- Raising the abdominal pressure that increases the efficacy of diaphragm breathing – the typical posture is leaned on a table or on their knees;
- Better ventilation: perfusion ratio. Usually patients with pulmonary atelectasis or with not so big pleural effusion prefer to lie on the healthy side excluding those patients with massive pleural effusion.

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

• Десенситизация

Предизвикване у болния на по-тежък задух от обичайния в контролирана среда може да доведе до засилване на увереността на болния във възможностите му да се справи с пристъпите на симптома. Такъв тип упражнения в контролирана среда спомага за намаляване на тревожността и повишава физическия толеранс на болния.

Медикаментозно лечение

Медикаментозното лечение на задуха се прилага след като се преценят и приложат всички възможности за провеждане на лечение коригиращо причините за появата на симптома, едновременно с приложените в пълна степен методи за немедикаментозен контрол. Предвид драматичността на състоянието лечението на задуха се извършва в спешен порядък.

Бронходилататори

Болните с белодробен карцином и тези с ХОББ изпитват най-често и най-интензивен задух. Обструкцията на дихателните пътища лесно се пропуска, което не позволява провеждането на адекватно лечение. Бронхоконстрикцията не винаги се манифестира с хрипове, особено при болни анамнестични данни за бронхиална астма, ХОББ или тютюнопушене. Диагнозата на астмата или на ХОББ се основава на данните от анамнеза, клиничния преглед, от функционалните тестове и от отговора на приложеното лечение. В палиативната медицина спирометрията играе второстепенна роля освен в случаите, когато има анамнестични данни за бронхиална астма. На практика емпиричен курс на лечение с бронходилататори и проследяване на клиничния отговор след двуседмично лечение е по-прагматично отколкото провеждането на диагностични тестове (32). Лечението с небулизирани чрез инхалатор бронходилататори +/- антимускаринови препарати, значително подобряват задуха при по-голямата част от онкологично болните с ХОББ, дори без да се отчете промяна във вентилаторните показатели (18). Двете групи медикаменти облекчават задуха посредством разширяване на дихателните пътища и/или чрез намаляване на хиперпневматозата при натоварване и почивка (статичната и динамичната хиперпневматоза). Може би намаляването на хиперпневматозата е в основата на подобряването на клиничното състояние, което се наблюдава при болните с ХОББ, при които не се отчита или се отчита минимална промяна на FEV_1 (34).

Морфин

От приложението на опиоиди най-добре се повлияват болните, които изпитват задух в покой и в много по-малка степен тези със задух при усилие. Появилият се задух дори при максимално натоварване, обичайно се възстановява в рамките на няколко минути, т.е. много по-бързо отколкото е времето необходимо да се постигне ефект от приложения опиоид.

• Desensitization

Provoking an attack of breathlessness in controlled environment in some patients may increase their confidence in their abilities to manage the attacks of the dyspnea while at home. Such types of exercises in controlled environment diminish anxiety and increase the physical capacity of the patient.

Pharmacological treatment of dyspnea

Pharmacological treatment of dyspnea usually starts with the treatment of the underlying causes for its development (if applicable), concomitant with the nondrug treatment. Having in mind that the symptom is very distressing for the patients and his/her relatives it should be addressed as an emergency.

Bronchodilators

Dyspnea is most frequent in patients with pulmonary spread of the cancer and in COPD patients. Pulmonary obstruction is easy to miss, so the adequate treatment will not be done properly. Bronchial constriction is easy to miss because it may be present without typical wheeze and crepitation, especially in patients with history for bronchial asthma, COPD or in heavy smokers. The diagnosing of asthma or COPD is based on the medical history, clinical examination and functional tests. In palliative care spirometry is with limited value unless in history for bronchial asthma. From practical point of view it is better to monitor the clinical response of an empirical trial of bronchodilators instead of doing diagnostic tests (32). Treatment trial with nebulized bronchodilators +/- antimuscarinic drugs may significantly improve the dyspnea experienced by most of the COPD cancer patients even without significant improvement of the functional respiratory tests (18). Both groups of medical drugs affect dyspnea by bronchial dilation and thus diminishing pulmonary static and dynamic hyperpneumotosis (in rest and in exercise) and this may explain the clinical improvement in COPD patients whose FEV_1 show minimal changes (34).

Morphine

Opioids significantly improve dyspnea in patients who experience breathlessness at rest but play minimal role in those patients whose dyspnea is most severe while exercise. Dyspnea while active usually resolves in several minutes much less time than is necessary for the opioids to become effective. That is why the non-pharmacological treatments of dyspnea are more suit-

Поради това немедикаментозните средства за контрол на диспнеята са много по-подходящи за лечение на задуха при усилие.

Морфинът и другите опиоиди намаляват вентилаторния отговор предизвикан от хиперкапния, хипоксия и физическа активност, като по този начин намаляват дихателните усилия и чувството за задух. Подобреното състояние се наблюдава при дози, които не предизвикват респираторна депресия (1, 7). Прилагането на морфин при болни с тежък задух в покой, които не са приемали до момента опиоиди се извършва по следния алгоритъм (12):

- Започва се с малки дози, приет през устата морфин – 2,5-5 mg и схема на прилагане – при нужда. Болният може да не е в състояние да толерира по-големи дози.

- Ако болният се нуждае от повече от 2 дози морфин за 24 часа, схемата на прилагане на морфина се променя. Морфинът се назначава на редовен прием, като дозата и интервала се определят съобразно клиничния отговор, продължителността на ефекта и появата на нежелани странични ефекти.

- В повечето случаи се прилагат относително малки денонощни дози от 20mg до 60mg / 24h (2, 5, 10).

При болни, които вече получават морфин или други опиоиди за лечение на болка и които изпитват задух в покой, се процедира в зависимост от интензивността на изпитвания задух (12):

- Ако болния оценява изпитвания от него задух като много интензивен (ESAS > 7/10), то може да се наложи увеличаване на еквивалентната 4 часова доза със 100% и повече процента.

- Умерено изразен задух (ESAS = 4-6/10) увеличението на дозата може да бъде в рамките на 50-100% от обичайната аналгетична доза приложена на всеки 4 часа.

- При леко изразен задух (ESAS <3/10) увеличението на дозата е в рамките на 25-50% от необходимата за контролирането на болката доза.

Както и при пациентите с болка, опиоидния аналгетик трябва да се дозира внимателно, съобразно нуждите на болния, постигнатия клиничен отговор и при стриктно мониториране за появата на нежелани странични ефекти. При някои болни прилагането на морфин под формата на CSCI се толерира много по-добре от интермитентното му приемане през устата поради избягването на пиковите (нежелани странични ефекти) и падовете (загуба на ефект) и подържането на постоянна плазмена концентрация на медикамента. При използване на други опиоидни аналгетици за лечение на задуха при терминално онкологично заболяване се подхожда по подобен начин – с титриране на дозата при постоянно наблюдение на болния и отчитане на клиничния ефект и наличните странични ефекти.

able in these patients.

Morphine and the other opioids decrease the ventilatory response to the hypercapnia, hypoxia and physical activity and thus diminish the respiratory efforts and the feeling of breathlessness. This effect of the opioids is seen in doses smaller enough to produce respiratory depression (1). The algorithm of using morphine to treat dyspnea in opioid patients is (12):

- Start with small doses of morphine – 2,5-5 mg p.o. on p.r.n. basis (as needed) and always having in mind that the patient may not tolerate larger doses.

- If the patient needs more than 2 p.r.n. doses of morphine per day the drug should be taken on regular basis and the dose and the time interval depend on the clinical response, the effectiveness time and the appearance of the undesired side effects.

- In most cases the necessary oral doses of morphine for controlling dyspnea vary between 20-60mg/day (2, 5, 10).

Algorithm for using opioids in breathless patients who already take morphine or other opioids for pain control (12):

- If the patient rates his/her dyspnea as severe [ESAS >7/10] the equivalent 4 hour dose of morphine may be increased by 100% or more if necessary.

- Moderate dyspnea [ESAS > 4/10 – 6/10 <] usually the dose of the opioid is increased by 50% to 100% than the usual dose prescribed for controlling pain.

- And in dyspnea assessed by the patient as slight [ESAS <3/10] the usual opioid dose may be increased by 25% - 50%.

The dose of the opioid should be titrated carefully according patient's needs and the clinical response using strict monitoring for undesired side effects. Some patients tolerate CSCI morphine infusion much better than the intermittent dosing by mouth because of the maintaining the steady plasma concentration of the drug. The same way of slow titration of the doses and close monitoring of the effect and the patient is used when other than morphine opioids are used for controlling dyspnea in terminal cancer patients.

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Небулизиран морфин

Jennings (19) препоръчва прилагането на опиоиди за контрол на задуха да се извършва през устата или парентерално, но не и инхалационно (през небулизатор). Конкретно прилагането на морфин през небулизатор не се препоръчва поради потенциалните странични ефекти от неговото прилагане:

- Потенциално освобождаване на хистамин от мастоцитите и евентуална бронхоконстрикция;
- Неочаквана респираторна депресия, която се наблюдава при болен приемащ морфин за обезболяване най-вероятно поради свръх бързото усвояване на медикамента.

Небулизиран фентанил в доза 25mcg/2ml физиологичен разтвор е използван за лечението на задух при болни с авансирало онкологично заболяване с добър ефект без да са наблюдавани нежелани странични действия (23).

Анксиолитици

За разлика от опиоидите анксиолитиците не оказват специфично въздействие върху задуха. Установена е пряка връзка между степента на задуха и тревожността, така че намаляването на тревожността може би подпомага болните да понесат по-лесно чувството на задух. И тук немедикаментозните методи за контрол на тревожността +/- паниковите атаки идват в съображение преди започването на лечението с медикаменти. Причината е в това, че обичайно паниковите атаки преминават в рамките на няколко минути, значително по-кратко от необходимото време за приемане и въздействие на приетите лекарства. Ако състоянието на паника, влошава значително състоянието на болния би следвало да се обсъди наличието на тревожно, паническо или депресивно разстройство и да се започне съответното специфично лечение, като например назначаването на антидепресант.

При много тревожен болен може да се започне лечение с диазепам в малки дози, които допълнително да се редуцират в случай, че болният стане много сънлив. Комбинирането на мидазолам + опиоид (морфин) е изключително ефективна комбинация, прилагана с успех при контролирането на задуха в терминалната фаза.

Буспирон (Буспар – лекарството не е разрешено за употреба в България), действа предимно върху серотониновите 5-HT₁ рецептори, е лишен от седативни или подтискащи дишането свойства (25), което го прави ефективен, в случаите когато има неприемлив риск от подтискане на дишането, което може да последва при прилагането на бензодиазепини (диазепам). Медикаментът не е ефективен при паническо разстройство. Това, както и бавно настъпващия анксиолитичен ефект (в рамките на 2-4 седмици), го прави неподходящ за прилагане при болни с терминална дихателна недостатъчност или такива, които страдат от задух в терминалната фаза

Nebulized morphine

Jennings (19) suggests using only oral and par-enteral opioids for controlling dyspnea instead of nebulized one and he pays special attention to morphine because of its potential undesired side effects when used nebulized:

- Potential histamine liberation by the mast cells and development of bronchial constriction.
- Unexpected respiratory depression in a patient receiving opioids (morphine) for pain control due to the very fast drug absorption.

Nebulized fentanyl in dose 25mcg/2ml was used to treat dyspnea in advanced cancer patients with very good results and without any undesired side effects (23).

Anxiolytics

Compared to opioids anxiolytic have no specific effect on respiration and on dyspnea. There is well established connection between breathlessness and anxiety, so relieving the anxiety helps the patients to better tolerate the breathlessness. And in these cases controlling the anxiety and panic and thus the dyspnea by non-pharmacological means is also mandatory before starting the drug treatments. The reason is that the panic attacks usually resolve in several minutes time, much shorter than the time needed to take the drugs and to achieve the desired effect. If panic affects the patient's quality of life a specific treatment for possible psychiatric disorder should be discussed.

If the patient is very anxious a treatment may be initiated with small doses of diazepam with further reduction of the doses if the patient becomes too drowsy. Combining midazolam + opioid (morphine) is very effective in controlling breathlessness in the terminal phase.

Buspirone (the medicament is not registered in Bulgaria) acts on 5-HT₁ receptors and has no sedative and respiratory depression properties (25) that make the drug very attractive in cases where there is a great risk for the benzodiazepines and especially diazepam to produce significant respiratory depression. The drug is not effective in developed panic disorder and this with its slow developing anxiolytic effect (2-4 weeks to develop) both make the drug not suitable for patients with dyspnea and panic in the last days of life. The authors suggest its use in patients whose life expectancy is more than 4 weeks (29).

на болестта. Приложението му е оправдано при болни в по-стабилно общо състояние и с очаквана по-голяма преживяемост от 4 седмици (29).

Антипсихотиците (големи транквилизатори) имат анксиолитичен ефект, но нямат специфичен ефект върху пристъпите на паника. Те са ефективни при болни с тревожност и делириум. Медикамент на избор в тези случаи е халоперидол, поради това, че няма подтискащ дишането ефект. При болни с тежко изразен задух, при които има повишен риск от развитието на хиперкапнеична дихателна недостатъчност ако се провежда лечение с бензодиазепини + опиоиди, в някои центрове се прилага с добър ефект канабиноидът – набилон в доза 100-250 микрограма. При по-високи дози болните се оплакват от сънливост, дисфория, хипотензия и тахикардия (34).

Кислород

Кислородната терапия се прилага с цел коригиране на най-честите причини за артериална хипоксия (Табл. 5).

Antipsychotics

Antipsychotics (big tranquilizers) possess anxiolytic properties also but have no specific effect on the panic attacks. Their effectiveness is in patients with anxiety and delirium. Haloperidol is the drug of choice as it has no depressive effect of the respiration. In some patients especially those with high risk of development of hypercapnea while treated with benzodiazepines + opioid some palliative care centers use cannabinoids – nabilon 100 – 250 mkg as the higher doses may produce many undesired side effects as drowsiness, dysphoria, hypotension and tachycardia (34).

Oxygen

The main target of oxygen therapy is to control arterial hypoxia (Tabl.5).

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Табл. 5. Обичайни причини за хипоксия (по Ward, J- 2006).

Tabl. 5. Common causes for hypoxia (Ward, J 2006).

	Пример	Корекция	Артериалното ниво на O ₂ нараства при кислородолечение	Артериално ниво на CO ₂
Алвеоларна хиповентилация	Подтискане на дишането; Тежък ХОББ; Слабост на дихателната мускулатура		Да	Задължително се повишава при намаляването на честотата на дишане; Нивото на CO ₂ няма да се повлияе от приложеното лечение с O ₂
Нарушение в дифузията на газовете	Белодробен оток Пулмофиброза		Да	Нормално или ниско, дължащо се на хипоксията
Дясно ляв шънт	Белодробна ателектаза		Не или нараства минимално	Рефлекторно увеличаване на вентилацията
Нарушение в съотношението вентилация : перфузия	Астма ХОББ		Да	Може да се повиши при екстремни ситуации, като изтощение при фатален астматичен пристъп.
	Clinical conditions		Arterial blood level of O ₂ increases while applying O ₂	Arterial blood level of CO ₂
Alveolar hypoxia	Respiratory depression; COPD; Weakness of respiratory muscles;		Yes	CO ₂ arterial blood level always increase while respiratory rate slows down; The blood level of CO ₂ is not affected by the oxygen therapy
Respiratory gases diffusion disturbances	Pulmonary edema; Pulmonary fibrosis		Yes	Normal or low due to the hypoxia.
Right : left shunt	Pulmonary atelectasis		No or increases minimally	Increases pulmonary ventilation.
Ventilation/Perfusion dissociation	Asthma; COPD		Yes	May increase in extreme situations like terminal exhaustion or in fatal asthmatic attack.

Чувството за задух, обаче е доста по-сложно и не зависи единствено и само от степента на хипоксията. Ето защо ефектът от кислородолечението върху задуха не може да се предвиди само с измерването на нивото на кислородна сатурация в покой, степента на десатурация при усилие или с подобрението на сатурацията от приложеното кислородолечение. Доказан е по-добрия ефект на кислорода в сравнение с въздух при онкологично болни с изразена хипоксемия SaO₂<90% (6). При по-слабо изразена хипоксия няма разлика в резултатите получени при прилагането на кислород или сгъстен въздух приложен с помощта на назален катетър

Feeling of breathlessness is much more complicated and does not depend only on the level of hypoxia and the effect of the oxygen therapy on the dyspnea cannot be predicted only by measuring the level of oxygen saturation at rest and the level of desaturation at exercise and saturation improvement during O₂ therapy. Oxygen has better effect on patients' condition compared to air especially in advanced cancer patients with well-established hypoxemia SaO₂ < 90% (6). There is no significant difference between oxygen and compressed air delivered by nasal catheter upon hypoxia if SaO₂ is >90% (35). Patients suffering from COPD do not benefit significantly from oxy-

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

(35). При болни с ХОББ също няма голяма разлика в ползата от прилагането на кислород в сравнение със сгъстен въздух особено, когато O_2 се прилага интермитентно в режим само при необходимост, като например при възстановяването след физически упражнения (13, 22). Дори малката част от болните, които могат да различат кислород от компресиран въздух имат само 80 секунди подобрене на времето необходимо за постигане на субективно възстановяване след физически упражнения и след прилагането на кислород и компресиран въздух – съответно 3,5 към 5 минути (24). Тези резултати предполагат, че усещанията предизвикани от въздушния поток +/- охлаждащия му ефект са главните фактори, които са в основата на подобряването на състоянието на голяма част от болните. Ето защо пациенти страдащи от задух би следвало да проверят ефекта, който биха имали върху задуха студения вятър върху лицето им (отворен прозорец или вентилатор), преди да им бъде назначено кислородолечение (9, 14). Кислородолечението трябва да се започне след формален тест на състоянието и на ефективността на приложеното лечение. При тези болни, които страдат от задух в покой би трябвало да се проведе пробно лечение с O_2 подаван през назален катетър в продължение на 10-15 минути, със задължително оценяване на състоянието преди и след приложеното лечение (4, 28). Пулсоксиметрията ще помогне да се отидиференцират тези болни, които са със значителна хипоксия и при които курса на кислородолечение ще помогне за постигане на адекватна $SpO_2 > 90\%$. При постигане на добър ефект е желателно провеждането на повторна оценка на състоянието на болния след един по-продължителен период например 48 часа. Ако болният е прилагал назначеното кислородолечение, и ако се е почувствал по-добре от него, следва лечението да бъде продължено. Ако обаче болният има съмнения в ползата от провеждането му то кислородотерапията следва да се преустанови (4).

gen compared with compressed air especially when O_2 is delivered intermittently after exercise (13, 22). Even those small proportions of patients who may distinguish between oxygen from compressed air have 80 sec. better time for recovery after exercise – 3,5 to 5 min (24). These results suggest that the sensation from the airflow and its cooling sensation are the main factors for the patients' improvement. That's why all patients with dyspnea should try the effect of the cool air by open windows or ventilator before starting the oxygen therapy (9, 14). Oxygen therapy should start after a formal test of the improvement of patients' condition and effectiveness of the treatment. Those patients who fell breathless at rest should perform a test of oxygen therapy for at least 10-15min with evaluation of the patients' condition before and after treatment (4, 28). Pulsoxymetria will differentiate those patients with severe hypoxemia who may benefit from the oxygen therapy and achieve $SpO_2 > 90\%$. If there is a good response to the treatment a second evaluation should be made after 48 hours. If the patient used oxygen treatment at home and benefit from it treatment should be continued. If the patient experience any doubt about usefulness of the oxygen therapy treatment should be discontinued (4).

Табл. 6. Кратко описание на кислородолечението (по A.Wilcock and R. Twycross).

Tabl. 6. Brief description of oxygen therapy (R. Twycross and A. Wilcock).

Терапевтична схема	Кислородна концентрация	Състояния, при които се прилага
Кратковременно / интермитентно прилагане	Висока (60%)	Пневмония, белодробна емболия, фиброзираш алвеолит, остра астма
Кратковременна /инетрмитентно прилагане	Ниска (28%)	Вентилаторна недостатъчност при ХОББ и други причини, също при рак, при интерстициално белодробно заболяване, хронична сърдечна недостатъчност
Дългговременно / продължително Амбулаторно	Индивидуално дозиране обичайно ниски дози (28%)	Тежка инвалидизираща дихателна недостатъчност при онкологично заболяване или при други прогресиращи потенциално животозастрашаващи заболявания; Също при болни с ХОББ, кистична фиброза, белодробно интерстициално заболяване, белодробна хипертония, и т.н., и които отговарят на определени критерии.
Therapeutic regimen	Oxygen concentration	Medical conditions
Short time/ intermittent oxygen therapy	High (60%)	Pneumonia , pulmonary emboli, alveolar fibrosis, acute asthma
Short time/ intermittent oxygen therapy	Low (28%)	Insufficient ventilation in COPD , and in other causes as cancer, interstitial pulmonary disease, chronic heart failure
Long time oxygen therapy	Individual dosing but usually 28%	Severe debilitating pulmonary insufficiency in cancer and in other progressive potentially life threatening diseases; Also used in patients with COPD, cystic fibrosis, pulmonary hypertension etc. who meet certain clinical criteria.

Газови смеси Хелий + Кислород

ХелиОкс® (Смес от Хелий 79% и Кислород 21%) е с по-малка плътност и вискозитет в сравнение с въздуха и приложен намалява съпротивлението на дихателните пътища и премахва турбулентността на въздушния поток, като по този начин намалява и работата на дихателната мускулатура. Прилага се с успех за кратковременно лечение на болни със задух в покой, докато се приложат други видове лечение. Прилага се със специални маски, които не позволяват ребридинг (вдишване на издишан въздух). Гласът на болния може да се промени.

На пазара се предлага и смес съдържаща висока концентрация кислород ХелиОкс28® (Хелий 72% - кислород 28%). Тази комбинация подобрява физическата годност, SaO_2 и задуха при болни с белодробен карцином и ХОББ. Намаляването на съпротивлението на дихателните пътища при издишване намалява работата на дихателната мускулатура и хипервентиляцията и е в основата на доброто повлияване на болните с ХОББ. Употребата на този вид лечение се ограничава от високата цена и от малкото количество газова смес в цилиндъра (всеки цилиндър осигурява газ за около 2-3 часа) (32).

Терминална диспнея или тежък задух в последните дни и часове

Болните, особено тези с авансирало злокачествено заболяване на белите дробове и плеврата, често се страхуват, че по време на пристъп на задух ще се задушат до смърт. Разбирането и разсейването на тези страхове и създаването на увереност в болните, техните семейства и приятели за възможностите за постигане на облекчаване на състоянието особено в терминалната фаза е в основата на успешното терапевтично поведение, което трябва да (34):

- Облекчи страданието на болния:
- Никой болен не трябва да завършва дните си в предизвикващо страдание и ужас, неконтролиран задух.
- Неуспехът, означава:
- Провалът при постигане на контрол на задуха в терминалната фаза, означава неспособност да се използват правилно наличните медикаменти.
- Успехът се основава на:
- Парентерално приложение на опиоиден аналгетик или на комбинация опиоиден аналгетик + седатив/анксиолитик (най-често морфин + мидазолам) приложени под формата на продължително подкожна инфузия (CSCI) + прилагане на спасителна доза приложена допълнително в случай на нужда (необходимост).
- Поради нарушенията в съня, изтощението и стреса от състоянието, болните и техните близки в повечето случаи са склонни да приемат сънливостта от приложеното лечение само за да бъде постигнат контрол върху симптома.
- В случаите, когато:
- Болният изпадне в делириум, стане объркан или възбуден (състояния, които в терми-

Gas mixtures Helium + Oxygen

HeliOx® (a gas mixture of Helium 79% and Oxygen 21%) is with less density and viscosity than air and when applied reduces the resistance of the respiratory airways and the airflow turbulence and thereby diminish the efforts of the respiratory muscles. The mixture is used with good results for short time treatment for controlling episodes of dyspnea till other treatments become effective. The mixture is delivered with special facial masks without rebreathing. Voice of the patients may change.

Another mixture HeliOx28® (Helium 72% and Oxygen 28%) is also marketed. It has better effect on patients' exercise fitness, SaO_2 and breathlessness in cancer patients and in patients with COPD. The reduction of airway resistance while breathing reduces the work of respiratory muscles and hyperventilation, and is the main reason for the good response of patients with COPD. The use of this treatment is limited by high cost and small amount of gas mixture in the cylinders (each cylinder provides gas to about 2-3h) (32)

Terminal dyspnea and breathlessness in the last days

Patients, especially those with advanced cancer of the lung and pleura are often afraid during the attack of breathlessness will suffocate to death. Understanding and dispelling these fears and creating confidence in patients, their families and friends for the opportunities to achieve relief breathlessness especially in the terminal phase is the cornerstone of a successful therapeutic approach. The successful treatment should be (34):

- Alleviate patient's suffering
- No patient should not end his/her days in suffering and terror of the uncontrolled breathlessness.
- Failure means:
- Failure to achieve control of the patient's dyspnea in the terminal phase means an inability to use properly the existing medication.
- Success is based on:
- Parenteral administration of opioid analgesics alone or in combination of opioid analgesic + sedative / anxiolytic (most often morphine + midazolam) administered as a continuous subcutaneous infusion (CSCI) + implementation of a rescue dose given additionally in case of need (p.r.n).
- Because of existing sleep disorders, exhaustion and stress of the current situation, patients and their families in most cases tend to accept the treatment induced sleepiness only to achieve symptom control.
- In cases when:
- Patient becomes confused or delirious (in some cases in the terminal phase midazolam

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

налната фаза понякога се влошават от прилагания мидазолам), към лечението следва да се добавят халоперидол или левомепромазин.

- Седирането на болния не е основна цел на лечението:

- Освен в случаите, когато състоянието на задух води до значително страдание. Често при болните с облекчаването на задуха се постига проявяване на съзнанието.

- Въпреки това и защото нарастването на сънливостта най-често е характеристика на влошаването на клиничното състояние, то е важно да се подчертае сериозността на ситуацията и целите на лечението пред близките на пациента (33).

Терминално хъркане

Предсмъртното хъркане (death rattle) е термин, който описва хъркащите и клокочеши шумове, образувани от колебанията (осцилацията) на задържаните секрети в хипофаринкса по време на вдишване и издишване. По принцип терминалното хъркане се наблюдава само при крайно изтощени болни и преди настъпването на смъртта. То се наблюдава при 30% до 50% от болните и е изключително стресиращо за близките, екипа и другите болни (17).

Поведение

Ако болният не страда от наличните секрети, лечението е чисто козметично и е насочено към облекчаване на страданията на роднините, екипа и останалите болни.

Немедикаментозно лечение

- Подкрепа на присъстващите:
- Най-ефективния начин за облекчаване на страданията на роднините е обяснението, че болният, който е в безсъзнателно състояние, не страда от хъркането, защото самото то не затруднява дишането му (17).
- Поставяне на болния в странично дренажно положение – полулегнал по очи, така че да се осигури оттичането на натрупаните секрети (34).
- Аспириране на натрупаните секрети в орофаринкса.
- Повечето болни не понасят аспирирането, така че тази манипулация следва да се прилага само при болни в безсъзнание (34).

Медикаментозно лечение

Антимускариновите, антисекреторни препарати трябва да се прилагат внимателно, защото не повлияват фарингеалната секреция. Приложението на този вид медикаменти е по-ефективно тогава, когато терминалното хъркане се дължи на натрупана във фарингеалната кухина слюнка и е по-малко ефективно в случаите, ко-

may trigger the agitation and delirium) to the treatment should be added haloperidol and/or levomepromazine.

- Sedation is not a primary treatment target unless:

- Experienced by the patient breathlessness leads to uncontrolled distress and suffering. Often when dyspnea is put under control patient's consciousness becomes clear.

- Although and because of the fact that in such cases drowsiness may be the symptom of patient's deterioration it is important family members to be aware of the seriousness of the situation and the aims of the treatment (33).

Death rattle

"Death rattle" describes the snorers wheezing and bubbling sounds generated by fluctuations (oscillations) of retained secretions in the hypopharynx during inhalation and exhalation. Death rattle is seen mostly in extremely exhausted patients in last days and hours of life. It is seen in 30% to 50% of the terminal patients and is very stressful for the family medical team or other patients (17).

Treatment

If the patient is not in distress for the existing secretions treatment should be purely cosmetic and targeted towards relieving the suffering of the family members and of the other patients.

Nondrug treatment

- Support of those who witness:
- The most effective way to ease the family distress is explanation that the patient who is unconscious does not suffer from the death rattle, because it does not affect the patient's breathing (17).
- Patient should be placed if possible in lateral draining position in order to ease the draining of the accumulated secretions (34).
- Aspiration of the accumulated secretions in the pharyngeal cavity should be done in unconscious patients as most of other patients do not tolerate the manipulation (34).

Drug treatment

Antimuscarinic and anticholinergic drugs should be used very carefully because these drugs do not affect pharyngeal secretions. These drugs are more effective when death rattle is due to excessive amount of saliva and is less effective when hyper secretion of bronchial secretions is the main reason for the death rattle as in infec-

Табл. 7. Антихолинергични медикаменти приложими при терминално хъркане (3).

Tabl. 7. Anticholinergics in death rattle (3).

Медикамент	Еднократна доза SC	CSCI доза за 24 часа	Drug class	Single dose s.c.	CSCI dose for 24 hours
Хиосцин хидробромид	0,4-0,6 mg	1,2-2,4 mg	Hyoscine hydrobromide	0,4 – 0,6 mg	1,2 – 2,4 mg
Хиосцин бутилбромид	20 mg	20-40 mg	Hyoscine butylbromide	20 mg	20-40 mg
Гликопирлат	0,2 -0,4 mg	0,6 – 1,2 mg	Glycopyrrolate	0,2-0,4 mg	0,6-1,2 mg

гато хъркането е в следствие на повишена секреция на бронхиалното дърво (при оток или инфекция) и когато е предизвикано от рефлукс на стомашно съдържимо.

Ефективността и на трите медикаменти приложени за контролиране на терминалното хъркане е сходна и позволяват да се постигне задоволителен контрол при около 1/2-2/3 от болните (17). Различават се по скоростта на действие, като най-бавен е ефекта на приложения гликопиролат, а с най-бърз ефект е хиосцин хидробромид, който освен това преминава кръвно-мозъчната бариера и има антиеметични, и седативни свойства, което се изразява в намаляване на нуждите от аналгетична, антиеметична и седативна терапия (3).

Шумна тахипнея при умиращи болни

Шумната тахипнея при умиращ пациент е изключително стресиращо състояние, както за семейството, така и за другите болни, дори и когато умиращия е в безсъзнание. Това е последен и отчаян опит на тялото да отговори на необратимата терминална дихателна недостатъчност и обструкция на дихателните пътища (33).

Лекарствено лечение

В съображение идва опит за редукция шума посредством намаляване на честотата на дишането до 10-15 пъти в минута с помощта на венозно приложен морфин. Може да се наложи надвишаване на дозата, която обичайно болния приема за лечение на болката с два до три пъти (33).

Заклучение:

Палиативната медицина има за цел да облекчи страданията на болния, да намали стреса в семейството му, като по този начин да осигури максимално добро качество на живота до самия край. Едни от най-често срещаните симптоми в терминалната фаза на всяко хронично заболяване са в следствие на налични и задълбочаващи се дихателни проблеми, които заедно с лошо контролираната болка водят до напрежение, страх, паника, и водят до най-високо ниво на страдание у болния, и до чувство на безпомощност у неговите роднини, приятели и екипа, който се грижи за него. Съвременната медицинска наука и практика разполага с необходимите средства и възможности да облекчи това страдание, и значително да подобри, качеството на живот на тези болни и на техните семейства.

tion. These drugs are less effective also when gastric reflux is the reason for the symptom.

The effectiveness of the three drugs is almost the same when used to control death rattle and allow to relieve the symptom in 1/3 to 2/3 of the patients (17). The main difference is the onset of the effect and that of the glycopyrrolate is the slowest one. Hyoscine hydrobromide passes the hematoencephal barrier is with fastest effect and also possess sedative and antiemetic properties and may reduce patient's needs for analgesics, antiemetics and sedatives (3).

Noisy tachypnea in dying patients

This may be very distressing for the family and for the other patients even when dying patient is unconscious. This is the last and desperate attempt of the dying body to relieve the terminal breathlessness and terminal airways obstruction (33).

Drug treatment

In order to relieve distress of the family an attempt to decrease the number of respirations of the patient to 10-15 per min. should be made by using intravenous morphine, after detailed explanation of the patient's condition and the aims of the treatment to the family. In order to achieve success the dose of the morphine in some cases should exceed the usual analgesic dose two to three times (33).

In conclusion

Palliative medicine main target is to relieve patients suffering and family distress and to help the patient to maintain the best possible quality of life till the very end. Respiratory symptoms are among the most frequent in terminal illness. These symptoms often due to exacerbating already existing respiratory problems and together with uncontrolled pain may trigger distress, fear and panic and are among the main causes for patients' suffering and bring feelings of helplessness in their family members, friends and in medical team members. Nowadays there are lots of possibilities in the armament of the modern medicine to relieve patients' suffering and in this way to improve quality of life of the terminal patients and their families.

reviews

RESPIRATORY PROBLEMS
IN ADVANCED CANCER

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ
ТЕРМИНАЛНО ОНКОЛОГИЧНО
ЗАБОЛЯВАНЕ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Книгопис:

References:

1. Abernethy, A.P., et al., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 523-8.
2. Allard, P., et al., How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 17(4): p. 256-65.
3. Back, I.N., et al., A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med*, 2001. 15(4): p. 329-36.
4. Booth, S., et al., The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med*, 2004. 98(1): p. 66-77.
5. Boyd, K.J. and M. Kelly, Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat Med*, 1997. 11(4): p. 277-81.
6. Bruera, E., et al., A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med*, 2003. 17(8): p. 659-63.
7. Bruera, E., et al., Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med*, 1993. 119(9): p. 906-7.
8. Bruera, E., et al., The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2000. 19(5): p. 357-62.
9. Burgess, K.R. and W.A. Whitelaw, Effects of nasal cold receptors on pattern of breathing. *J Appl Physiol*, 1988. 64(1): p. 371-6.
10. Cohen, M.H., et al., Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J*, 1991. 84(2): p. 229-34.
11. Corner, J. and M. O'Driscoll, Development of a breathlessness assessment guide for use in palliative care. *Palliat Med*, 1999. 13(5): p. 393-7.
12. Dudgeon, D.J. and M. Lertzman, Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(4): p. 212-9.
13. Eaton, T., et al., Short-burst oxygen therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled study. *Eur Respir J*, 2006. 27(4): p. 697-704.
14. Freedman, S., Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 137(2): p. 492-3.
15. Henoch, I., B. Bergman, and E. Danielson, Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology*, 2008. 17(7): p. 709-15.
16. Heyse-Moore, L., T. Beynon, and V. Ross, Does spirometry predict dyspnoea in advanced cancer? *Palliat Med*, 2000. 14(3): p. 189-95.
17. Hughes, A., et al., Audit of three antimuscarinic drugs for managing retained secretions. *Palliat Med*, 2000. 14(3): p. 221-2.
18. Janssens, J.P., B. de Mural, and V. Titelion, Management of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage*, 2000. 19(5): p. 378-92.
19. Jennings, A.L., et al., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 2002. 57(11): p. 939-44.
20. Kin-Sang Chan, M.M.K.S., Doris M.W. Tse, Palliative medicine in malignant respiratory diseases. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd Edition, ed. D. Doyle, et al. 2004: Oxford University Press.
21. O'Donnell, D.E., et al., Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc*, 2007. 4(2): p. 145-68.
22. O'Neill, B., J.M. Mahon, and J. Bradley, Short-burst oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2006. 100(7): p. 1129-38.
23. Patrick Coyne, R.V., Thomas J Smith,, Fentanyl by Nebulizer Reduces Dyspnea, in <http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts>. 2001.
24. Quantrill, S.J., et al., Short burst oxygen therapy after activities of daily living in the home in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2007. 62(8): p. 702-5.
25. Rapoport, D.M., H.E. Greenberg, and R.M. Goldring, Differing effects of the anxiolytic agents buspirone and diazepam on control of breathing. *Clin Pharmacol Ther*, 1991. 49(4): p. 394-401.
26. Reuben, D.B. and V. Mor, Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest*, 1986. 89(2): p. 234-6.
27. Reuben, D.B., V. Mor, and J. Hiris, Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med*, 1988. 148(7): p. 1586-91.
28. Roberts, C.M., Short burst oxygen therapy for relief of breathlessness in COPD. *Thorax*, 2004. 59(8): p. 638-40.
29. Singh, N.P., et al., Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety. *Chest*, 1993. 103(3): p. 800-4.
30. Solano, J.P., B. Gomes, and I.J. Higginson, A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*, 2006. 31(1): p. 58-69.
31. Tanaka, K., et al., Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2002. 23(6): p. 484-9.
32. Twycross, A. and A. Wilcock, Palliative care formulary PCF 3 ed. 2011.
33. Twycross, A. and A. Wilcock, Respiratory symptoms, in *Symptoms management in advanced cancer 3rd edition*. 2006, Radcliffe Medical Press.
34. Twycross, R., A. Wilcock, and C. Toller, S, Symptom management in advanced cancer. 2009: www.palliativedrugs.com.
35. Uronis, H.E., et al., Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2008. 98(2): p. 294-9.

Кореспонденция:

д-р Николай Йорданов
Отделение Палиативни Грижи
Комплексен Онкологичен Център
Враца

Correspondence:

Dr Nikolay Yordanov MD
Department for Palliative Care
Comprehensive Cancer Center
Vratsa

e-mail: dr.n.yordanoff@gmail.com