

**Ewa Jassem<sup>1</sup>, Dorota Górecka<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>2</sup>Klinika Pneumonologii Instytutu Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie

## Ciężka i terminalna postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

### Severe and terminal chronic obstructive pulmonary disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 411–416

#### Wprowadzenie

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) definiuje się jako schorzenie przebiegające z postępującym, słabo odwracalnym ograniczeniem przepływu przez drogi oddechowe wynikającym z zapalenia toczącego się w odpowiedzi na szkodliwe pyły i gazy. Chorobie tej często towarzyszą zmiany pozapłucne, które mogą niekorzystnie wpływać na jej przebieg.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest czwartą przyczyną zgonów na świecie [1]. W Polsce liczbę chorych szacuje się na około 2 miliony. Wyniki ostatnich badań wskazują, że chorzy na POChP stanowią około 10% leczonych w ramach podstawowej opieki, przy czym znaczący odsetek ma ciężką (15%) lub bardzo ciężką (3%) postać choroby [2]. Oznacza to, że liczba chorych na zaawansowaną postać POChP w naszym kraju może sięgać niemal 400 000.

#### Kliniczny obraz ciężkiej postaci POChP

Kliniczny obraz ciężkiej postaci POChP charakteryzuje się pogorszeniem tolerancji wysiłku, dusznością i kaszlem, często połączonym z uciążliwym wykrztuszaniem. Chorzy mają zazwyczaj znacząco zwiększone opory oskrzelowe, co z kolei istotnie zwiększa wysiłek oddechowy, dlatego wielu z nich odczuwa duszność nawet przy najmniejszym wysiłku. Typowe jest występowanie

ogólnoustrojowych zaburzeń, takich jak utrata masy mięśniowej, często połączona z utratą siły mięśniowej, osteoporoza, depresje i stany lękowe oraz poczucie izolacji społecznej. To wszystko prowadzi do znaczącego pogorszenia jakości życia [3, 4]. U większości osób dotkniętych schorzeniem w tej fazie utrzymuje się stały postęp choroby połączony z okresowymi zaostrzeniami. Częste zaostrzenia, zwłaszcza te, które wymagają hospitalizacji, pogarszają rokowanie i są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń należą nawracające zakażenia układu oddechowego, incydenty sercowo-naczyniowe, zaostrzenie zastoinowej niewydolności krążenia, nasilenie objawów serca płucnego. Powodem zaostrzeń może być także nawracająca zatorowość płucna, zwiększona ekspozycja na czynniki środowiskowe lub nieprawidłowe przyjmowanie leków. Na przykład w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa obejmującym 5 artykułów, spośród których 4 były opublikowane w latach 2000–2007 i 1 w 1992 roku, wykazano częste (niemal 20%) występowanie zatorowości płucnej jako przyczyny zaostrzenia POChP [5].

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50% [5, 6]. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze. Na przykład w cza-

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem, Klinika Alergologii UM w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.01.2009 r.  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 0867–7077

sie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32% [7].

Wśród czynników, które wpływają na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV<sub>1</sub> oraz stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu. Niedawno wprowadzono nowy wskaźnik, BODE (BMI, *Obstruction, Dyspnea, Exercise*), łączący wszystkie wymienione elementy [8]. Wydaje się, że BODE można stosować w celu przewidywania zaostrzeń wymagających hospitalizacji [9, 10] oraz do oceny ryzyka zgonu [11]. Ponadto przypuszcza się, że oznaczanie zużycia tlenu podczas testu 6-minutowego chodu (tzw. zmodyfikowany BODE) może zwiększać rokownicze znaczenie wskaźnika [11]. Warto także wspomnieć, że inni autorzy zwracają uwagę na rokowniczą wartość wskaźnika pojemności wdechowej (IC, *inspiratory capacity*) [12, 13].

Cote i wsp. wykazali, że odsetek zgonów w grupie chorych na POChP jest ściśle uzależniony od liczby zaostrzeń wymagających hospitalizacji. W ich badaniu 2-letni wskaźnik zgonów wynosił 1,3% u chorych, którzy nie mieli zaostrzenia, i 14% w grupie, w której wystąpiły kilkukrotne zaostrzenia, w tym wymagające hospitalizacji [11]. Ostatnio zwrócono uwagę, że nawracające zaostrzenia, także wymagające hospitalizacji, występują znacząco częściej u chorych z przewlekłym kaszlem i odkrztuszaniem płwociny [14].

Spośród surowiczych markerów związanych ze złym rokowaniem wymienia się stężenie białka ostrej fazy CRP (*C-reactive protein*) [15]. Dodatkowo zaobserwowano, że wskaźnik surowiczego stężenia fibronektyny (odzwierciedlający procesy naprawy) w odniesieniu do stężenia CRP (odzwierciedlającego proces zapalenia) jest czułym czynnikiem rokowniczym w grupie chorych na łagodną i umiarkowaną postać POChP [16].

Należy jednak zaznaczyć, że ustalenie rokowania u pojedynczego chorego na POChP może stwarzać poważne problemy. Claessens i wsp. wykazali, że w codziennej praktyce ocena prawdopodobieństwa 6-miesięcznego przeżycia dokonywana przez lekarzy była znacznie trafniejsza w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca niż w odniesieniu do chorych na ciężką postać POChP [17]. W analizie klinicznych czynników ryzyka zgonu u chorych na ciężką postać POChP leczonych za pomocą nieinwazyjnej wentylacji (NIV, *non-invasive ventilation*) istotną rolę odgrywał wiek powyżej 65. rż., hiperinflacja (wskaźnik RV/TLC > 73), wskaźnik BMI < 25 oraz zaburze-

nia gazometryczne wyrażone zasobem zasad przekraczającym 9 nmol/l, a w czasie zaostrzenia najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa [7]. Wśród klinicznych czynników ryzyka zgonu w terminalnym okresie choroby wymienia się: niską masę ciała i niską beztłuszczową masę ciała [18], objawy tak zwanego serca płucnego [19], a także obecność hiperkapnii [20].

### Terminalny okres POChP

W odróżnieniu od zaawansowanego raka płuca określenie terminalnej fazy POChP stwarza więcej trudności z uwagi na zróżnicowany przebieg choroby [21]. Wydaje się jednak, że w większości przypadków fazie tej towarzyszą następujące cechy kliniczne: wiek powyżej 70. rż., wskaźnik FEV<sub>1</sub> poniżej 30% należnej wartości, konieczność stosowania domowego leczenia tlenem (DLT), hospitalizacje z powodu zaostrzeń, obniżenie masy ciała oraz zespół wyniszczenia połączony ze spadkiem aktywności fizycznej i rosnącą zależnością od opiekunów oraz współwystępujące choroby (zwłaszcza lewokomorowa zastoinowa niewydolność krążenia) [22–24]. Problemem w tym okresie choroby jest często konieczność leczenia kilku współistniejących schorzeń, takich jak incydenty sercowo-naczyniowe, nowotwory zależne od tytoniu, zespół metaboliczny, zaburzenia neurologiczne [25].

U znaczącej części chorych w terminalnym okresie POChP stwierdza się objawy tak zwanego serca płucnego i niewydolności oddechowej.

### Leczenie

U chorych w każdym stadium POChP istotnym elementem leczenia jest zaprzestanie palenia tytoniu. Rzucenie nałogu pozwala zahamować spadek wskaźnika FEV<sub>1</sub> i zmniejsza ryzyko zgonu z powodu POChP [26].

Leki rozszerzające oskrzela mają działanie objawowe, jednak ich przewlekłe stosowanie wydaje się bardziej korzystne niż stosowanie okresowe. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania *Understanding Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium* (UPLIFT), w którym oceniano rolę tiotropium w leczeniu POChP [27]. Wykazano, że stosowanie tiotropium poprawia czynność wentylacyjną płuc (jakkolwiek nie zapobiega spadkowi wskaźnika FEV<sub>1</sub>), zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz ryzyko zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że efekt ten utrzymuje się podczas przyjmowania leku, przy czym tiotropium jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa i może być stosowany przewlekłe [27].

U chorych na ciężką postać POChP, u których dochodzi do częstych zaostrzeń, można rozważyć wziewne glikokortykosteroidy w średnich dawkach [1], przy czym stosowanie złożonych preparatów, zawierających glikokortykosteroid i długo działający  $\beta 2$ -mimetyk w jednym pojemniczku, wydaje się efektywniejsze niż użycie obu preparatów osobno [28]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów nie zmniejsza ryzyka zgonu, zwiększa natomiast prawdopodobieństwo zapalenia płuc [29]. Glikokortykosteroidy podawane systemowo są zalecane w przypadku zaostrzeń POChP, nie ma jednak dowodów na skuteczność długotrwałego stosowania tych leków, zwłaszcza że działania niepożądane, w tym posteroïdowa miopatia, mogą znacząco pogarszać przebieg choroby.

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na niefarmakologiczne leczenie POChP, które obejmuje domowe leczenie tlenem (DLT), nieinwazyjną wentylację (NIV), metody chirurgiczne, rehabilitację i właściwą dietę.

We wszystkich przypadkach, kiedy jest to wskazane, w ciężkiej hipoksemii należy rozważyć DLT, które zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia chorych przyjmujących tlen przewlekle, ponad 15 godzin/dzień, zmniejsza ryzyko zaostrzeń, korzystnie wpływa na krążenie płucne, poprawia zdolność do wysiłku. Z kolei w zaostrzeniach przebiegających z niewydolnością oddechową zastosowanie NIV pozwala u wielu chorych zrezygnować z użycia respiratora [30, 31]. Ostatnie badania dowodzą, że u chorych na ciężką postać POChP łączne stosowanie NIV i tlenoterapii pozwala skuteczniej zapobiegać wysiłkowemu spadkowi saturacji niż tlenoterapia stosowana samodzielnie. Niestety, korzyść ta jest znacząco ograniczona z powodu niewygodności związanej z niezbędnym sprzętem [32]. Nieinwazyjna wentylacja stanowi także alternatywę dla mechanicznej wentylacji u chorych w terminalnym okresie choroby, pozwalając zmniejszyć „wysiłek oddechowy” i uczucie duszności [33, 34].

Metody chirurgiczne są dostępne jedynie dla pojedynczych, dobrze dobranych chorych (usuwanie pęcherzy rozedmowych, chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc, przeszczepianie płuc) lub w ramach badań klinicznych (stenty wewnątrzoskrzelowe).

Niedawno ukazały się zalecenia *American Thoracic Society* (ATS) dotyczące paliatywnej opieki nad chorymi na schorzenia układu oddechowego [35]. 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 rehabilitacja zmniejsza duszność i uczucie wyczerpania oraz poprawia stan emocjonalny chorego i kontrolę nad chorobą [36]. Dotyczy to zarówno pacjentów bez cech niewydolności oddechowej, jak i tych, u których takie objawy występują [37, 38]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że nawet chorzy w bardzo zaawansowanym stadium choroby, wymagający przewlekłej mechanicznej wentylacji, poprawiają swoją aktywność w wyniku ogólnego treningu i rehabilitacji oddechowej [39].

W sytuacji, kiedy nasilona duszność utrzymuje się, pomimo stosowania optymalnego leczenia, powinno się rozważyć stosowanie opioidów [1]. U osób, u których efekt nie jest wystarczający, można dołączyć midazolam [40].

### Nierozwiązane problemy opieki nad chorymi na ciężką postać POChP

W ostatnich latach wzrasta świadomość konieczności zapewnienia holistycznej opieki cierpiącym na ciężką postać POChP [41]. W odróżnieniu od chorych na raka płuca chorzy na POChP najczęściej nie otrzymują właściwego wsparcia psychologicznego, socjalnego i duchowego. Nie opracowano dotychczas skutecznych algorytmów postępowania w objawowym leczeniu duszności i męczącego kaszlu. Prowadzi to do unikania niektórych form leczenia, na przykład niepodejmowania prób stosowania morfiny w celu uśmierzania duszności. Obawy lekarzy przed zastosowaniem opioidów u chorych na POChP są związane przede wszystkim z przekonaniem o ich niekorzystnym działaniu na ośrodek oddechowy. Wydaje się jednak, że stosowanie leków z tej grupy we właściwych dawkach w przypadku przewlekłej nasilonej duszności jest postępowaniem bezpiecznym [42], jakkolwiek dalsze badania dotyczące tej kwestii są z pewnością pożądane. Opracowanie szczegółowych zaleceń postępowania w terminalnym okresie POChP, adresowanych do lekarzy podstawowej i specjalistycznej ambulatoryjnej opieki, pozwoliłoby zapewnić znacząco poprawić jakość życia chorych.

Dotychczasowa praktyka wskazuje, że określenie terminalnej fazy u chorych na ciężką postać POChP jest trudniejsze niż w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca. W tym pierwszym przypadku bowiem choroba przebiega z okresami zaostrzeń i względnej stabilizacji, a u niektórych chorych nawet po ciężkim zaostrzeniu udaje się

uzyskać poprawę stanu [43]. Z drugiej strony, zgon może nastąpić w czasie jednego z zaostrzeń „nieoczekiwane” dla bliskich chorego, z którymi z reguły nikt nie rozmawia na temat rokowania i scenariusza terminalnego okresu choroby [22].

Problemem, na który warto zwrócić uwagę, jest brak właściwej komunikacji między lekarzem a chorym w terminalnej fazie choroby i jego rodziną. Nadal rzadką praktyką jest rozważenie opinii chorego dotyczącej mechanicznej wentylacji. W niedawno opublikowanym kanadyjskim badaniu dotyczącym poprawy opieki nad chorymi na POChP w terminalnej fazie życia wykazano, że połowa chorych nie życzyłaby sobie podtrzymywania czynności życiowych w przypadku niewielkiej nadziei na znaczącą poprawę. W tym samym badaniu prawie połowa pacjentów wyraziła przekonanie, że szczególnie ważnym elementem opieki medycznej w tym okresie choroby jest uśmierzenie dokuczliwych objawów oraz zapewnienie właściwego leczenia po wypisaniu ze szpitala. Na uwagę zasługuje również fakt, że w porównaniu z chorymi na zaawansowanego raka chorzy na POChP odczuwali znacząco mniej satysfakcji z leczenia, ale także wykazywali mniejsze zainteresowanie rokowaniem i możliwością leczenia paliatywnego [44]. Wyniki innego badania pokazały, że chorzy na terminalną postać POChP „z pokorą” znoszą codzienne dokuczliwe objawy, uważając je za „normę”, a jedynie zaostrzenia traktują jako „chorobę” [45]. Najpewniej można oczekiwać, że w polskiej populacji chorych w terminalnej fazie POChP oczekiwania związane ze szczerą rozmową dotyczącą przebiegu choroby oraz możliwością leczenia objawowego są jeszcze mniejsze, co w dużej części związane jest z ograniczeniami naszego systemu zdrowotnego — brakiem standardów postępowania w terminalnej fazie POChP oraz brakiem dostępu do specjalistów medycyny paliatywnej.

W badaniu dotyczącym opinii na temat tak zwanej dobrej śmierci wskazano na następujące oczekiwania ze strony chorych i ich bliskich: 1) uwolnienie od dokuczliwych objawów choroby, 2) uczestniczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, 3) wcześniejsze planowanie postępowania w ostatnim okresie życia, 4) duchowe przygotowanie na śmierć, 5) rozwiązanie problemów i konfliktów, 6) aprobatę fizycznych i psychicznych zaburzeń chorego przez opiekujących się nim personel [46]. Należy jednak zauważyć, że pomimo deklaracji, wielu chorych na POChP nie chce rozmawiać o złym rokowaniu lub śmierci [47, 48]. Jeśli do tych wątpliwości doda się jeszcze częste depresje, lęki i obniżenie nastroju chorych oraz upośledzenie funkcji poznawczych spowodowane długo-

trwałymi zaburzeniami wentylacyjnymi, można założyć, że konieczne jest staranne przygotowanie personelu medycznego do takiej rozmowy, a właściwe porozumienie chorego z lekarzem może być osiągnięte niekiedy dopiero po dłuższym czasie.

Należy zatem podkreślić, że ostatni etap POChP wymaga przede wszystkim leczenia objawów choroby, wcześniejszego zaplanowania intensywności leczenia w okresie, kiedy szansa na poprawę stanu chorego jest minimalna, oraz dbałości o psychologiczne, duchowe i socjalne potrzeby chorego. Szczególną uwagę zwraca się na potrzebę właściwej współpracy między lekarzem rodzinnym, specjalistą chorób płuc i specjalistą opieki paliatywnej, a także na konieczność włączenia odpowiednio przygotowanych pielęgniarek, psychologa i ewentualnie duchownego do zespołu opiekującego się chorym i jego rodziną [49]. Warto w tym miejscu wspomnieć o badaniu, którego wyniki wykazały, że zintegrowana opieka (obejmująca szczegółową ocenę stanu chorego, także w odniesieniu do jego potrzeb socjalnych, intensywną edukację i indywidualny plan leczenia, zgodny z obowiązującymi zaleceniami i przekazany choremu, pielęgniarki medycznej oraz lekarzowi podstawowej opieki, jak również stały kontakt z personelem medycznym za pomocą platformy internetowej) po wypisie ze szpitala wiąże się ze znacząco mniejszą liczbą zaostrzeń wymagających hospitalizacji [50]. Wydaje się, że opracowanie standardów właściwej domowej opieki nad chorymi na ciężką i terminalną postać POChP, być może z udziałem wolontariuszy medycznych, poprawiłoby jakość życia chorych, a także zmniejszyłoby koszty opieki medycznej związanej z hospitalizacją z powodu zaostrzeń.

Rzadko podnoszoną kwestią są potrzeby osób (rodziny i bliskich) sprawujących opiekę nad chorymi na ciężką lub terminalną postać POChP. Skarżą się oni na ograniczenia związane z koniecznością stałej opieki nad chorym oraz na poczucie izolacji i emocjonalnego wyczerpania [51]. Z reguły osoby te mają ograniczoną wiedzę na temat przebiegu choroby i potencjalnych zagrożeń oraz niewielkie przygotowanie w zakresie opieki paliatywnej [51]. Istotnym elementem byłoby także zapewnienie wsparcia bliskim po zgonie chorego. W odróżnieniu od rodzin chorych na nowotwory bliscy chorych na POChP pozostają po ich odejściu bez pomocy.

## Podsumowanie

Wydaje się konieczne opracowanie krajowych zaleceń dotyczących opieki paliatywnej nad chorymi na ciężką postać POChP. Istotnym elemen-

tem kształtowania nowych zasad postępowania z chorymi w tej grupie powinno być intensywne kształcenie lekarzy POZ, pneumonologów i lekarzy chorób wewnętrznych oraz przygotowanie zespołów medycznych, obejmujących pielęgniarki i być może wolontariuszy, do opieki nad chorymi na ciężką i terminalną postać POChP.

### Piśmiennictwo

1. www.goldcopd.org
2. Bednarek M., Maciejewski J., Woźniak M. i wsp. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ong K.C., Lu S.J., Soh C.S. Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? *Int. J. Chron. Obstruc. Pulmon. Dis.* 2006; 1: 91–96.
9. 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.
10. Cote C.G., Dordelly R.J., Celli B.R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696.
11. 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.
12. Tantucci C., Donati P., Nicosia E. i wsp. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive respiratory disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 613–619.
13. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. i wsp. Inspiratory-to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive respiratory disease. *AJRCCM* 2005; 171: 591–597.
14. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. i wsp. Cough and sputum production are associated with frequent hospitalization and hospitalization in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 957–982.
15. Man S.F., Connett J.F., Anthonisen N.R. i wsp. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–856.
16. Man S.F.P., Xing L., Connett J.F. i wsp. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1451–1457.
17. Claessens M.T., Lynn J., Zhong Z. i wsp. Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences of Outcome and Risk Treatments. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48 (supl. 5): 146–153.
18. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. i wsp. Body mass index, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *AJRCCM* 2006; 173: 79–83.
19. Cooper C.B., Waterhose J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic coe pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105–110.
20. Nizet T.A., van den Elshout F.J., Heijdra Y.F. i wsp. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxia. *Chest* 2005; 127: 1904–1910.
21. Murray S.A., Kendall M., Boyd K., Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330: 1007–1011.
22. Curtis J.R. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 796–803.
23. Coventry P.A., Grande G.E., Richards D.A., Todd C.J. Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease, a systematic review. *Age Ageing* 2005; 34: 218–227.
24. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnosis and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 171–180.
25. 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.
26. 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.
27. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. i wsp. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2008; 359: 1616–1618.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Lacasse Y., Martin S., Lasserson T.J., Goldstein R.S. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive respiratory disease. *A Cochrane systematic review.* *Eura Medicophys.* 2007; 43: 475–485.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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 Symptom. Manag.* 2006; 31: 38–47.
41. Gore J.M., Brophy C.J., Greenstone M.A. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* 2000; 55: 1000–1006.
42. Clemens K.E., Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J. Pain Symptom. Manag.* 2007; 33: 473–481.
43. Croft M. Palliative care in end-stage COPD. *Brit. J. Gen. Pract.* 2005; 55: 234.

44. Rocker G.M., Dodek P.M., Heyland D.K. Toward optimal end-of-life care for patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: insights from a multicenter study. *Can. Respir. J.* 2008; 15: 249–254.
45. Habraken J.M., Pols J., Bondels P.J., Wilems D.L. The silence of patients with end-stage COPD: a qualitative study. *Br. J. Gen. Pract.* 2008; 58: 844–849.
46. Steinhäuser K.E., Clipp E.C., McNeilly M. i wsp. In search for a good death; observation of patients, families and providers. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 825–832.
47. Knauft E., Nielsen E.L., Engelberg R.A. i wsp. Barriers and facilitators to end-of-life care communication for patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 2188–2196.
48. Kirk P., Kirk I., Kristjanson L.J. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. *BMJ* 2004; 328: 1334.
49. Selecky P.A., Eliasson A.H., Hall R.I. i wsp. Palliative and end-of-life care for patients with cardiopulmonary diseases. American College of Chest Physicians position statement. *Chest* 2005; 128: 3599–3610.
50. Casas A., Troosters T., Garcia-Aymerich J. i wsp. Integrated care prevents hospitalizations for exacerbations in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 123–130.
51. Spence A., Hasson F., Wladron M. i wsp. Active carers: living with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Palliat. Nurs.* 2008; 14: 368–372.