

## Клинико-функциональные особенности и методы управления респираторными симптомами у больных раком легкого

1 – ГОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9;

2 – Рязанский областной клинический онкологический диспансер: 390011, Рязань, ул. Спортивная, 13

*V.N.Abrosimov, O.A.Davydova, E.P.Kulikov, E.A.Alekseeva*

## Clinical and functional features and control of respiratory symptoms in patients with lung cancer

### Summary

This is the first study assessing modern methods of controlling dyspnea and cough in patients with lung cancer treated in the Ryazan district oncological clinics. The reasonability of inhalations of lidocaine and morphine for control of respiratory symptoms in patients with lung cancer has been proved. Sixty patients with different TNM stages of lung cancer were examined. Common respiratory symptoms were characterized and respiratory function was evaluated. Dyspnea sensation was measured using the visual analogue scale (VAS). Cough intensity was measured using VAS and a scale of daytime and nocturnal cough. For the first time, a special dyspnea "language" was used in lung cancer patients. All the patients involved in the study (100 %) complained of cough and dyspnea. Typically, dyspnea was moderate and occurred on moderate exercise. The cough was generally frequent; it did not influence the daytime activity but caused >2 nocturnal awakenings. After nebulized inhalations of lidocaine, cough reduced in 100 % of the patients and perception of dyspnea reduced in 72 % of the patients (responders); 28 % of the patients with lung cancer didn't respond to the treatment (non-responders). Responders were likely to have more severe dyspnea accompanied by cough, chest pain, weakness, and malaise. Nebulized inhalations of morphine were administered to 7 patients with lung cancer and led to reduction in cough and sensation of dyspnea.

**Key words:** lung cancer, end-of-life care, dyspnea, control of respiratory symptoms.

### Резюме

Впервые на базе Рязанского областного клинического онкологического диспансера проведена оценка современных методов менеджмента одышки и кашля при раке легкого (РЛ). Обоснована возможность применения ингаляций лидокаина и морфина в управлении респираторными симптомами у больных РЛ.

Были обследованы 60 больных РЛ с различными стадиями по системе TNM Международного противоракового союза 6-й редакции (2002 г.), с различной локализацией процесса. Проведена характеристика основных респираторных симптомов РЛ, оценка функции внешнего дыхания. Степень ощущения одышки измерялась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Выраженность кашля оценивалась с помощью ВАШ и балльной шкалы дневного и ночного кашля. Впервые в работе у больных РЛ использован "язык (словник)" одышки. Во время обследования все пациенты (100 %) предъявляли жалобы на одышку и кашель. Преобладала умеренная одышка, возникающая при небольшой физической нагрузке. Большинство больных отмечали частый кашель, не влияющий на дневную активность и приводящий к прерыванию сна > 2 раз. После небулайзерной терапии лидокаином у 100 % пациентов с РЛ отмечалось уменьшение кашля. У 72 % больных после ингаляций лидокаина уменьшалось субъективное восприятие одышки – респондеры ("ответчики"); 28 % пациентов с РЛ не откликнулись на лечение – нереспондеры ("неответчики"). К респондерам отнесены больные с более тяжелой одышкой в сочетании с кашлем, болями в грудной клетке, слабостью, недомоганием. 7 больным РЛ проводилась небулайзерная терапия морфином. После ингаляций морфина у всех больных отмечалось уменьшение субъективного ощущения одышки, кашля.

**Ключевые слова:** рак легкого, "одышка конца жизни", менеджмент респираторных симптомов.

Одышка является одним из наиболее частых симптомов у крайне тяжелых больных. В рамках паллиативной помощи широко обсуждается вопрос чувства нехватки воздуха у больных с терминальными стадиями заболевания, у умирающих больных. Внедрен термин "*dyspnea at end-of life*" – "одышка конца жизни", которая соотносится к синдромам надвигающейся смерти. Одышка отмечается приблизительно у 50–70 % больных находящихся в терминальной стадии заболевания. Прежде всего, это больные с раком и метастазами легких, легочной и сердечной недостаточностью, уремией [1, 2].

Одним из заболеваний, протекающим с выраженными респираторными симптомами в конечной стадии, является рак легкого (РЛ). В последние годы

проблеме одышки и кашля у больных РЛ уделяется много внимания. У больных РЛ одышка встречается в 21–76 % случаев. Кашель является ассоциированным с одышкой симптомом и встречается у 80–90 % больных уже на ранних стадиях заболевания. Несмотря на то, что одышку и кашель легко охарактеризовать, пациенты делают это по-разному и уровень восприятия их у всех разный [3, 4]. При РЛ одышка и кашель являются основными факторами, оказывающими выраженное влияние на физическую и социальную активность, субъективную оценку состояния здоровья [5].

Необходимым компонентом в лечении больных РЛ является паллиативная помощь тяжелым больным, в основе которой лежит контроль над симпто-

мами, решение психологических, социальных и духовных проблем. Одним из важных направлений при оказании паллиативной помощи больным РЛ является менеджмент респираторных симптомов. Знание структуры, контроль респираторных симптомов являются неотъемлемой частью в современных подходах паллиативной помощи пациентам с РЛ. Уже имеющиеся зарубежные работы об управлении одышкой и кашлем у больных РЛ указывают на большую практическую значимость [6].

Современная диагностика во многом опирается на оценку словесного описания больными субъективных ощущений, возникающих при развитии той или иной патологии внутренних органов. Известно, что при описании одышки больные используют самые различные термины. Существует понятие — "язык одышки" (*language of dyspnea*). Считается, что анализ ощущений одышки позволяет врачу дать более тонкую клиническую интерпретацию нарушений дыхания [7].

Важным звеном в управлении респираторными симптомами у больных РЛ, особенно в терминальных стадиях, является медикаментозная терапия. Для облегчения дыхательного дискомфорта могут использоваться бронходилататоры, холинолитики, метилксантины, кортикостероиды и другие препараты [8].

В случае неэффективности традиционных средств для симптоматического лечения упорного кашля и уменьшения ощущения одышки рекомендуется использовать ингаляции местноанестезирующих средств [9, 10]. В прошлом, и в экспериментальных условиях, и в клинике при изучении действия местноанестезирующих препаратов, было отмечено, что у здоровых людей блокада блуждающего нерва (лат. — *n. vagus*) позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания без неприятных ощущений, но не влияет на паттерн дыхания в покое. У большинства пациентов блокада *n. vagus* либо путем местной анестезии, либо путем его пересечения уменьшает ощущение одышки. Предполагается, что в развитии ощущения одышки при болезнях, протекающих с поражением альвеол или нарушением легочной циркуляции, участвуют J-рецепторы, впервые описанные *A.S. Paintal* в 1969 г. В их состав входят немиелинизированные волокна *n. vagus*, и, вполне возможно, что именно блокада этих рецепторов приводит к уменьшению одышки при анестезии блуждающего нерва [11].

В настоящее время для уменьшения усиленной импульсации легочных рецепторов рекомендуются ингаляции лидокаина. Лидокаин, обладая местным анестезирующим свойством, снижает чувствительность кашлевых рецепторов и эффективно подавляет кашлевой рефлекс [12]. Данный метод терапии пока недостаточно знаком широкой аудитории врачей. По имеющимся литературным данным, является доказанным положительный эффект существенного уменьшения кашля после ингаляций 5%-ного раствора лидокаина с помощью небулайзера у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких и ХОБЛ. Однако у этих пациентов не

отмечено значимого уменьшения одышки или увеличения толерантности к физической нагрузке, хотя интерпретация полученных результатов осложнялась некоторым снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) [13]. Таким образом, не было достоверно доказано положительной роли местных анестетиков при их аэрозольном применении с целью уменьшения одышки, а применение ингаляций лидокаина с целью уменьшения одышки оправдано только у крайне тяжелых больных.

Традиционно большое внимание уделяется изучению эффективности препаратов центрального действия, в первую очередь опиоидов. Основной концепцией, согласно которой опиоиды облегчают одышку, является их центральное действие. Экзогенные опиоиды уменьшают одышку подобно облегчению боли, действуя на рецепторы в *right posterior cingulate gyrus*, модулирующие ощущение одышки без необходимого использования усилий по вентилиции или самой реакции на вентилицию. Морфины уменьшают вентилицию из-за увеличенного содержания углекислого газа в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>). Опиоиды обычно являются существенным компонентом лечения пациентов, имеющих проблемы с дыханием во время отдыха, и умирающих больных [14].

В последние годы широко дискутируется вопрос использования ингаляций морфина с помощью небулайзера. Из работ *A. Noseda* следует, что используемые дозы небулайзерного морфина недостаточно эффективны [15]. Другие авторы считают этот способ применения морфина более предпочтительным для уменьшения одышки у пациентов с РЛ [16]. По данным литературы, при небулайзерном применении морфина отмечаются минимальные побочные эффекты. Биодоступность препарата составляет 5–17 %, по сравнению с внутривенным путем введения. Положительным моментом является индивидуальная продолжительность ингаляции. По мнению некоторых авторов, после небулайзерного применения морфина отмечается уменьшение ощущения одышки, кашля, боли, тревожности, расходования кислорода, чувствительности к гиперкапнии; улучшение кардиоваскулярной функции [17].

Имеются данные об использовании фуросемида для уменьшения респираторных симптомов у онкологических больных в конечной стадии заболевания. Впервые ингаляции фуросемида с целью уменьшения дыхательного дискомфорта применялись пациентам с терминальной стадией саркомы Капоши [18]. В последующем в практике нашла применение небулайзерная терапия фуросемидом больных РЛ, у которых назначение морфина парэнтерально было малоэффективно. Из работ *N. Shimoyama* и *M. Shimoyama* следует, что пациенты с терминальной стадией РЛ через 30–40 мин после ингаляций фуросемида в дозе 20 мг через небулайзер отмечали уменьшение одышки, кашля в течение ≥ 4 ч [19]. Результат положительного действия ингаляций фуросемида, по-видимому, можно связать с блокадой легочных C-волокон в эпителии бронхов. Кроме того,

фуросемид стимулирует легочные рецепторы путем торможения механизма ионного транспорта. Этот механизм приводит к повышению концентрации ионов натрия, имитируя эффект большого дыхательного объема, и тем самым ослабляет ощущение одышки [20].

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности паллиативной помощи больным РЛ, менеджмент одышки и кашля.

## Материалы и методы

Работа выполнялась на базе Рязанского областного клинического онкологического диспансера. Были обследованы 60 пациентов (8 женщин и 52 мужчины) с РЛ различных стадий по системе TNM Международного противоракового союза 6-й редакции (2002 г.), с различной локализацией процесса. 42 пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия, 18 пациентам — полихимиотерапия. У 7 пациентов в анамнезе было оперативное лечение. Объем операции: у 3 пациентов — пульмонэктомия, у 2 — лобэктомия, у 2 — сегментэктомия. Возраст пациентов был от 40 до 73 лет (средний возраст — 61,64 ± 0,98 года).

Методы исследования больных включали в себя характеристику основных респираторных симптомов РЛ, проведение оценки функции легких. Степень ощущения одышки оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Во время обследования все пациенты предъявляли жалобы на одышку. В понятие "одышки" включалось ощущение дискомфорта при дыхании. Проведен анализ словесных описаний одышки. Палитра ощущений была весьма разнообразной, но значительно чаще встречались следующие характеристики: "я чувствую, что мне не хватает воздуха" (71,6 %), "я чувствую, как я задыхаюсь" (46,6 %), "моя грудь сдавлена" (35 %), "мое дыхание нуждается в более напряженной работе" (26,6 %).

В зависимости от степени выраженности одышки по ВАШ больные РЛ были распределены в 3 группы: 1-я (от 0 до 3,3 баллов) — 1 пациент; 2-я (от 3,3 до 6,6 баллов) — 48; 3-я (> 6,6 баллов) — 11 больных. По результатам спирографического исследования, во всех 3 группах показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были близкими к норме или отмечались умеренные патологические отклонения показателей ФВД.

При проведении оценки взаимоотношений "языка" одышки и показателей выраженности одышки выяснилось, что характеристики "я чувствую, как я задыхаюсь" и "я чувствую, что мне не хватает воздуха" использовали больные с наиболее выраженной одышкой (8,0 ± 0,73 балла — в 1-м случае и 6,2 ± 0,65 балла — во 2-м).

Кашель, как и одышка, был постоянной жалобой у всех пациентов, входивших в исследование. Больные РЛ в зависимости от выраженности кашля по ВАШ были распределены следующим образом: от 0 до 3,3 баллов — 6 пациентов; от 3,3 до 6,6 баллов — 44;

> 6,6 баллов — 10 больных. По балльной шкале дневного кашля, преобладал частый кашель, не влияющий на дневную активность (3 балла), — у 28 пациентов. По шкале ночного кашля преобладал кашель, приводящий к прерыванию сна ≥ 2 раз (3 балла), — у 21 больного.

Выраженность кашля оценивалась с помощью ВАШ и балльной шкалы дневного и ночного кашля. Исследование ФВД осуществлялось по общепринятой методике на компьютерном спирографе *Spiro-Link* (США). Ингаляционная терапия у больных РЛ проводилась с помощью компрессорного небулайзера OMRON (Япония), управляемого дыханием, активируемого вдохом. Время ингаляции 2 мл раствора при потоке 10 л / мин — 8 мин, с учетом вдоха пациента — 6 мин. Разовая доза составляла от 10 до 40 мг. Использовался 5%-ный раствор лидокаина (10%-ный раствор, разведенный физиологическим раствором 1 : 1) и 0,5%-ный раствор морфина. Продолжительность ингаляции определялась индивидуально в зависимости от состояния и желания пациента. Для повышения эффективности подобной терапии важным являлось установление контакта врача с больным при проведении ингаляции, т. к. больные могли испытывать чувство дыхательного дискомфорта при начальном попадании препарата в дыхательные пути. Непосредственно перед и через 30 мин после ингаляции больным проводилась спирография.

## Результаты и обсуждение

С целью уменьшения субъективного ощущения одышки и кашля всем пациентам проводилась небулайзерная терапия 5%-ным раствором лидокаина. Эффективность ингаляционной терапии лидокаином у больных РЛ была различной. 43 пациента отмечали четкое уменьшение одышки, у 17 пациентов заметного влияния на одышку не было. В результате все больные были поделены на 2 группы: респондеры ("ответчики") и нереспондеры ("неответчики"). У респондеров (72 %) ингаляции приводили к уменьшению субъективного восприятия одышки. Пациенты описывали свое состояние следующим образом: "стало легче дышать", "одышка немного уменьшилась", "в груди стало полегче", "ничто не препятствует вдоху", "вдох стал более свободным". При проведении объективной оценки одышки после ингаляции лидокаина у пациентов с РЛ одышка по ВАШ составила 5,07 ± 0,15 балла. После проведения ингаляции одышка достоверно уменьшалась на 0,48 ± 0,09 балла. У нереспондеров (28 %) ингаляции лидокаина не оказали эффекта. По ВАШ одышки больные разделились так: у 32 больных из группы респондеров одышка была от 3,3 до 6,6 балла, у 11 пациентов — > 6,6 балла. Из группы нереспондеров: у 1 больного одышка была от 0 до 3,3 балла, у 16 пациентов — от 3,3 до 6,6 балла. Таким образом, оказалось, что в группе, где ингаляции лидокаина являлись эффективными, одышка была более выраженной, а группу, где ингаляции не оказали эффекта, составляют больные с умеренной одышкой.

После ингаляций лидокаина у 100 % больных РЛ отмечалось уменьшение кашля. При проведении объективной оценки кашля его величина по ВАШ составила  $5,19 \pm 0,20$  балла, после ингаляции —  $3,23 \pm 0,21$  балла. При оценке кашля после ингаляции по ВАШ отмечено достоверное уменьшение кашля в среднем на  $1,87 \pm 0,11$  балла.

Анализ динамики ФВД показал отсутствие достоверных изменений средних величин рассмотренных показателей после ингаляции. Следует отметить, что динамика показателей в отдельных случаях не превышала 5 % от исходной величины.

7 больным с раком и метастатическим поражением легких с очень выраженной одышкой и кашлем применялись ингаляции 0,5%-ным раствором морфина. После небулайзерной терапии морфином у всех больных отмечалось уменьшение субъективного ощущения одышки, кашля. Побочных эффектов не было.

## Заключение

Для терминальных больных с выраженными респираторными симптомами ингаляции лидокаина и морфина являются эффективными. После ингаляций лидокаина у 100 % больных РЛ отмечалось уменьшение кашля. У 72 % пациентов с РЛ после ингаляций лидокаина уменьшалось субъективное восприятие одышки — респондеры ("ответчики"); 28 % больных РЛ не откликнулись на лечение — нереспондеры ("неответчики"). К респондерам отнесены больные с более тяжелой одышкой в сочетании с кашлем, болями в грудной клетке, слабостью, недомоганием.

## Литература

1. Weissman D. Fast fact and concepts # 27: Dyspnea at end-of-life. London, 2000.
2. Brunier G., Naimarc D.M., Hladunewich M.A. Meeting the guidelines for end-of-life care. Adv. Perit. Dial. 2006; 22: 175–179.
3. Lynch M.P. Dyspnea. Clin. J. Oncol. Nurs. 2006; 10 (3): 323–326.
4. Stromgren A.S. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. J. Pain Symptom Manage 2006; 31 (3): 199–206.
5. Griffin J.P., Koch K.A., Nelson J.E. et al. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer. Chest 2007; 132: 404–422.
6. Morrison L.J., Morrison R.S. Palliative care and pain management. Med. Clin. N. Am. 2006; 90 (5): 983–1004.
7. Абросимов В.Н., Чучалин А.Г. Одышка. М.; 2005.
8. Stark R.D. Dyspnoea: assessment and pharmacological manipulation. Eur. Respir. Rev. 1988; 1: 280–287.
9. Guz A. The effects of local anaesthetic aerosols of different particle size on the response to CO<sub>2</sub> rebreathing in man. J. Physiol. (Lond.) 1985; 358: 94.
10. Stark R.D. Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. Clin. Sci. 1985; 69: 29–36.
11. Paintal A.S. Sensations from J-receptors. NIPS 1995; 10: 238–243.
12. Howard P. Lignocaine aerosol and persistent cough. Br. J. Dis. Chest 1977; 71: 19–24.
13. Hamilton R.D., Winning A.J., Guz A. Maximal exercise in normal man — effect of inhaled local anaesthetic aerosol depositing at alveolar level. Clin. Sci. 1985; 68: 46.
14. Muers M.F. Opioids for dyspnoea. Thorax 2002; 57: 922–923.
15. Nosedá A. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulised morphine. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1079–1083.
16. Leung R., Hill P., Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. Thorax 1996; 51: 596–600.
17. Bruera E., Sala R., Spruyt O. et al. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. J. Pain Symptom Manage 2005; 29 (6): 613–618.
18. Stone P., Kurowska A., Tookman A. Nebulized furosemide for dyspnoea (letter). Palliat. Med. 1994; 8 (3): 258.
19. Shimoyama N., Shimoyama M. Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. J. Pain Symptom Manage 2002; 23 (1): 73–76.
20. Moosavi S.H., Binks A.P., Lansing R.W. et al. Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. Respir. Physiol. Neurobiol. 2007; 156 (1): 1–8.

## Информация об авторах

Абросимов Владимир Николаевич — д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ФПДО с курсом семейной медицины РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: Abrosimov\_v@mail.ru  
 Давыдова Оксана Александровна — врач-терапевт Рязанского областного клинического онкологического диспансера; тел.: (4912) 44-88-25; факс: (4912) 44-88-25; e-mail: davydovaokh@yandex.ru  
 Куликов Евгений Петрович — д. м. н., проф., заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: ru.onco@rambler.ru  
 Алексеева Елена Анатольевна — ассистент кафедры терапии ФПДО с курсом семейной медицины РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: kozhemyakina@megaprom.ru

Поступила 04.06.10  
 © Коллектив авторов, 2010  
 УДК 616.24-006.6-085