



# Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение в отделении паллиативной помощи)

Д.В.Невзорова<sup>1</sup>, А.В.Сидоров<sup>1,2</sup>, А.И.Устинова<sup>1</sup>✉, А.В.Морев<sup>1</sup>, Э.Л.Кракауэр<sup>3</sup>, Г.Р.Абузарова<sup>1</sup>, С.Р.Коннор<sup>4</sup>, М.Чвистек<sup>5</sup>, Т.А.Куняева<sup>6</sup>, С.Майкалсон<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>3</sup> Гарвардская медицинская школа: 641 Хантингтон-авеню, Бостон, Массачусетс, 02115, США

<sup>4</sup> Всемирный альянс хосписной паллиативной помощи: WC1X 9JG, Лондон, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

<sup>5</sup> Онкологический центр Fox Chase: главный кампус, 19111-2497, 333 Коттоман авеню, Филадельфия, Пенсильвания, США

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68

<sup>7</sup> Американо-Евразийский онкологический альянс: 333 Коттоман авеню, Филадельфия, Пенсильвания, 20155, США

## Резюме

Одышка у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) представляет сложную терапевтическую задачу. Зарубежный опыт использования малых доз опиоидов для облегчения одышки у пациентов с прогрессирующими заболеваниями неоднозначно оценивается российскими специалистами. Представлено клиническое наблюдение пациента 83 лет с ИЛФ в терминальной стадии и рефрактерной одышкой, прогрессирующей дыхательной недостаточностью II–III степени, сочетанной патологией в форме стенокардии напряжения II функционального класса и сопутствующим органическим тревожным расстройством. Для купирования одышки пациенту предложены инъекции морфина в малой дозе (по 2 мг 5 раз в сутки подкожно). От пациента, который ранее не получал опиоиды, и его родственников получено предварительное согласие на использование морфина. В течение 1 нед. с момента госпитализации общее и психоэмоциональное состояние больного несколько улучшились, одышка уменьшилась, усиливаясь любой физической активности, ночной сон частично нормализовался, однако через 1 нед., находясь в тяжелом, но относительно стабильном состоянии, больной скончался от массивного носового кровотечения. Показано, что традиционным подходом для уменьшения одышки и связанной с ней агитацией у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких является применение глюкокортикостероидов и психотропной терапии в увеличивающихся дозах, в то время как в зарубежной паллиативной практике с целью купирования одышки у лиц с онкологическим заболеванием используется терапия малыми дозами опиоидов, признанная успешной и безопасной. В отечественной практике при этом встречаются многочисленные организационные, медицинские и психологические барьеры. Таким образом, на основании доказательной базы клинических исследований и опыта отечественной и зарубежной клинической практики безопасного применения малых доз опиоидов показано, что в случае преодоления имеющихся барьеров следовало бы ожидать расширения арсенала средств эффективной терапии рефрактерной одышки.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, рефрактерная одышка, паллиативная медицинская помощь, опиоидные анальгетики, кислородотерапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Устинова А.И., Морев А.В., Кракауэр Э.Л., Абузарова Г.Р., Коннор С.Р., Чвистек М., Куняева Т.А., Майкалсон С. Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение в отделении паллиативной помощи). *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 109–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-109-115

# Refractory Dyspnea in a Patient with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Palliative Care unit Case Study)

Diana V. Nevzorova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Sidorov<sup>1,2</sup>, Anastasiya I. Ustinova<sup>1</sup>✉, Andrey V. Morev<sup>1</sup>, Eric L. Krakauer<sup>3</sup>, Guzel' R. Abuzarova<sup>1</sup>, Stephen R. Connor<sup>4</sup>, Marcin Chwistek<sup>5</sup>, Tat'yana A. Kunyaeva<sup>6</sup>, Sophia Michaelson<sup>7</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl', 150000, Russia

<sup>3</sup> Harvard Medical School: 641 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts, 02115, USA

<sup>4</sup> Worldwide Hospice Palliative Care Alliance: WC1X 9JG, London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland

<sup>5</sup> Fox Chase Cancer Center: Main Campus, 19111-2497, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>6</sup> N.P.Ogarev National Research Mordovia State University, Science and Higher Education Ministry of Russian Federation: Bol'shevistskaya ul. 68, Republic of Mordovia, Saransk, 430005, Russia

<sup>7</sup> American Eurasian Cancer Alliance, Fox Chase Cancer Center: 333 Cottman Avenue, Philadelphia, Pennsylvania, 20155, USA

## Abstract

Treating dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis is a challenge. The foreign experience of using low doses of opioids to relieve dyspnea in patients with progressing diseases is controversial among Russian specialists. The presented clinical case is an 83-year-old patient with idiopathic pulmonary fibrosis in the terminal stage and refractory dyspnea, progressive respiratory failure of II – III degrees, and concomitant exertional angina II FC and organic anxiety disorder. The patient was offered low-dose morphine injections (2 mg 5 times a day subcutaneously) to relieve the shortness of breath. The patient, who had not previously received opioids, and his relatives gave prior consent to the use of morphine. Within a week from the moment of hospitalization, the general and psycho-emotional state of the patient improved, dyspnea decreased, and night sleep was partially normalized. However, a week later, being in a severe but relatively stable condition, the patient died from a massive nosebleed. Shown, that the traditional approach to reducing dyspnea and the associated agitation in patients with interstitial lung disease is the use of corticosteroids and psychotropic therapeutics in increasing doses. The use of low doses of opioids to relieve dyspnea in patients with non-cancer disease meets many organizational, medical, and psychological barriers. At the same time, this therapy is recognized as successful and safe in the foreign palliative practice. Overcoming the existing barriers based on the evidence from clinical trials, as well as the domestic and foreign clinical practice of the safe use of low doses of opioids would expand the arsenal of effective treatments for refractory dyspnea.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, refractory dyspnea, palliative care, opioid analgesics, oxygen therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nevzorova D.V., Sidorov A.V., Ustinova A.I., Morev A.V., Krakauer E.L., Abuzarova G.R., Connor S.R., Chwistek M., Kunyeva T.A., Michaelson S. Refractory Dyspnea in a Patient with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Palliative Care unit Case Study). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 109–115 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-109-115

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) относится к одной из наиболее агрессивных форм интерстициальных болезней легких и представляет собой особую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1].

ИЛФ принято считать довольно редкой патологией, хотя за последние годы его распространенность в мире увеличилась, по-видимому, за счет лучшей диагностики (доступность компьютерной томографии (КТ), в т. ч. высокого разрешения) и отчасти – за счет истинного увеличения заболеваемости [2]. В частности, в США распространенность ИЛФ среди лиц старше 65 лет увеличилась за 10 лет более чем в 2 раза – с 202,2 случая на 100 000 в 2001 г. до 494,5 случая – в 2011 г. [3]. В Великобритании с 2000 по 2012 гг. распространенность заболевания также удвоилась и достигла 38,8 случая на 100 000 населения [4].

Эпидемиологические исследования ИЛФ в Российской Федерации не проводились. Согласно предварительным расчетным данным, распространенность заболевания составляет около 9–11 случаев на 100 000, а ежегодная заболеваемость – 4–6 случаев на 100 000 [5].

В условиях пандемии COVID-19 проблема легочного фиброза переосмыслена. Широкое использование КТ у пациентов с коронавирусной пневмонией (пневмонитом) позволило идентифицировать стадийные изменения паренхимы легких, свойственные в т. ч. ИЛФ. При этом не только подтверждается тезис о перекрывающихся клинических признаках и гистопатологических особенностях, характерных для различных форм интерстициальных заболеваний легких, но и расширяется представление о роли вирусных агентов в этиологии фиброза легких. Связь ИЛФ с вирусной инфекцией (герпес, вирус Эпштейна–Барр) исследуется уже на протяжении многих лет [6–9].

ИЛФ характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Медиана продолжительности жизни больных после установления диагноза составляет около 3 лет, а 5-летняя выживаемость не превышает 30 % [10–12]. Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ становится прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) [13, 14].

Терапевтические возможности при лечении ИЛФ крайне ограничены. Применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) имеют неблагоприятное соотношение польза / риск при длительной терапии и в настоящее время не рекомендованы Российским респираторным обществом. С точки зрения стандарта патогенетического лечения с доказанной эффективностью сегодня рассматриваются лишь антифибротические средства нинтеданиб и пирфенидон, при назначении которых, к сожалению, кардинально не решаются проблемы неуклонной прогрессивности заболевания. Трансплантация легких как единственный выход трудно реализуем на практике по ряду причин, среди которых немаловажным является неудовлетворительный функциональный статус и высокая коморбидность пациентов [2]. Прогноз же обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность в течение 6 мес. от начала его развития составляет > 90 %. В настоящее время нет доказанных эффективных методов терапии обострений ИЛФ, применяется поддерживающая терапия (кислородотерапия, респираторная поддержка) и системные ГКС, назначение которых происходит без четких специфических рекомендаций о дозах, путях введения и длительности терапии [1].

На поздних стадиях пациенты с ИЛФ страдают от одышки и нехватки воздуха, провоцирующих развитие тревожных состояний [15]. Зачастую эти симптомы долгое время остаются без адекватной систематической терапии, в отличие от других тягостных симптомов прогрессирующих болезней, таких как боль, тошнота и пр. [16].

Отдельный вопрос – использование опиоидов для уменьшения одышки у пациентов с легочным фиброзом. В то время как облегчение одышки с по-

мощью опиоидов у онкологических пациентов в паллиативной практике используется часто [17], такой подход при терминальных стадиях легочных заболеваний неонкологической природы обычно воспринимается пульмонологами как опасное из-за риска угнетения дыхательного центра и развития ДН [18].

Представлено клиническое наблюдение за пациентом с ИЛФ в терминальной стадии и рефрактерной одышкой.

### Клиническое наблюдение

Пациент В. 83 лет с ИЛФ 22.01.20 поступил в отделение паллиативной помощи Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Рост 180 см, масса тела – 72 кг, москвич, проживает с супругой, имеет 2 взрослых дочерей, внуков. Инвалид III группы.

**Жалобы при поступлении.** На момент поступления предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливавшуюся при малейшей психоэмоциональной и / или физической нагрузке, сопровождавшуюся острой тревогой и ажитацией. Также беспокоили периодический кашель и бессонница.

**Анамнез.** Считает себя больным в течение 2 лет, до настоящего поступления никогда ранее самостоятельно не обращался и не направлялся для наблюдения специалистами паллиативной службы. Длительное время получал отхаркивающие препараты.

В марте 2018 г. обращался в туберкулезный диспансер, где выполнена флюорография органов грудной клетки. Данных, подтверждающих туберкулез легких, не получено. Из диспансера направлен к пульмонологу, госпитализирован, получал поддерживающую терапию (ацетилицистеин внутрь, гликопиррония бромид ингаляционно). На КТ 20.03.19 выявлены уплотнения по типу «матового стекла» с множественными тракционными бронхо-бронхиолоэктазами – картина интерстициального заболевания. По результатам обследования установлен диагноз ИЛФ.

В течение 2019 г. трижды был госпитализирован в связи с ухудшением состояния, усилением одышки, последний раз – 29.12.19. Не получив достаточной помощи у пульмонолога и страдая от выраженных симптомов, значительно снижавших качество жизни (КЖ), обратился в паллиативное отделение из-за прогрессирования заболевания и нарастающего ухудшения общего состояния. **Данные первичного осмотра.** Беспокоит чувство нехватки воздуха, усиливающееся при малейшем напряжении, сопутствующие приступы тревоги и головные боли по утрам, значительное ограничение повседневной активности (низкое КЖ).

**Объективно:** общее состояние – ближе к тяжелому, по шкале Карновского – 30–40 %, по шкале Бартел – 25 баллов. Болевой синдром отсутствует (0 баллов по шкале 0–10). В ясном сознании, полностью ориентирован, активен только в пределах постели, не ходит, присаживается с трудом. Капризен, беспокоен. Одышка по шкале выраженности одышки (*Medical Research Council* – MRC 0–4) – 4 балла. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>): с оксигенатором – 89 %, без оксигенатора – 82 %. При минимальной физической нагрузке усиливается одышка и увеличивается частота дыхательных движений (ЧДД). Периферических отеков нет, кожные покровы бледные, выраженный акроцианоз, симптомы «часовых стекол» и «барабанных палочек». Дыхание самостоятельное, свободное, через нос, ЧДД – 20–22 в минуту. Аускультативно в легких – дыхание жесткое, крепитирующие рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, артериальное давление – 90 / 60 мм рт. ст., пульс – 85 в минуту в покое. Живот мягкий, безболезненный, аппетит хороший. Функции тазовых органов сохранены.

**Диагноз.** Основной – ИЛФ. Сочетанный: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения II функционального класса; стентирование передней межжелудочковой ветви от 30.09.19.

**Осложнения.** Прогрессирующая ДН II–III степени с сопутствующими органическим тревожным расстройством, хроническим простатитом.

### Терапия до поступления:

- гликопиррония бромид 50 мкг ингаляционно утром;
- ацетилицистеин 200 мг 3 раза в день;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером;
- клопидогрел 75 мг после завтрака;
- агомелатин 25 мг вечером;
- алимемазина тартрат по 5 мг утром и вечером;
- ингаляции увлажненным кислородом ситуационно.

**Лечение в отделении.** С учетом диагноза и состояния пациента рекомендовано продолжить прием препаратов, назначенных амбулаторно, с добавлением в схему терапии следующих препаратов:

- дексаметазон 8 мг в сутки внутривенно в течение 3 дней, далее – перорально;
- омепразол 20 мг утром и вечером перед едой;
- алимемазина тартрат 5 мг утром и днем и 10 мг вечером.

С целью купирования одышки пациенту были предложены инъекции морфина в малой дозе (до 10 мг в сутки подкожно дробно – по 2 мг 5 раз в сутки). Пациент ранее опиоиды не получал. В свою очередь, пульмонолог назначение морфина не рекомендовал до решения пульмонологического консилиума по вопросу назначения антифибротических средств. Следует отметить, что пациент и его родственники дали предварительное согласие на использование морфина, однако морфин не назначался.

**Динамика состояния после госпитализации.** Спустя 1 нед. с момента госпитализации отмечена тенденция к улучшению общего состояния: оценка по шкале Карновского – 50 %, по шкале Бартел – 45 баллов. Одышка уменьшилась (по шкале MRC – 3 балла), ночной сон частично нормализовался, психоэмоциональное состояние несколько стабилизировалось. Однако ограничения в физической активности сохранялись. Пациент начал занятия дыхательной гимнастикой с физиотерапевтом.

С целью выработки тактики дальнейшей терапии 05.02.20 состоялся врачебный консилиум (врач по паллиативной помощи, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог).

**Жалобы** на выраженную одышку в покое, чувство нехватки воздуха, слабость, нарушения сна.

**Объективные данные.** Дыхание свободное через нос, аускультативно жесткое, ослабленное в нижних отделах. ЧДД – 30–40 в минуту при нагрузке. При инсuffляции: O<sub>2</sub> – 2 л в минуту, SpO<sub>2</sub> – 90 %. Без кислородотерапии – снижение SpO<sub>2</sub> до 80 % за 2 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов нет.

**Рекомендации.** Высокопоточная кислородотерапия > 16 ч в день, поток кислорода – 5–6 л в минуту; при необходимости – > 10 л в минуту. Сульфокамфокаин 10%-ный – 2 мл подкожно при усилении одышки.

Коррекция психотропной терапии – увеличение дозировки алимемазина тартрата до 10 мг 3 раза в день.

**Консультация пульмонолога.** Для назначения специального лечения (антифибротические средства) представлены документы на пульмонологический консилиум.

**Динамика состояния после консилиума.** На фоне скорректированной симптоматической терапии (без антифибротической терапии в ожидании пульмонологического консилиума) одышка стабилизировалась, появлялась только при физической нагрузке. Достигнут оптимальный эффект от психотропных препаратов, улучшилось настроение, уменьшилась тревога. Ночной сон улучшился на фоне кислородотерапии в ночное время. Значительные изменения произошли в уровне физической активности – пациент начал ходить, проводить время в холле отделения, заниматься арт-терапией.

**Последние часы жизни.** Вечером 13.02.20 у пациента, находящегося в тяжелом, но относительно стабильном состоянии, открылось носовое кровотечение, усилилась одышка, возобновилась тревога. Выполнена тампонада, введена 5%-ная аминокапроновая кислота 100 мл внутривенно капельно и 5%-ная транексамовая кислота 5 мл внутривенно струйно. В результате гемостатической терапии носовое кровотечение уменьшилось. От перевода в реанимационное отделение пациент категорически отказался. Проведена беседа с женой пациента и самим больным, обсуждены тяжесть состояния, отрицательный прогноз. Жена пациента оставалась до позднего вечера, ушла домой ночью, звонила узнать о состоянии мужа.

Кислородотерапия была приостановлена в связи с выраженным беспокойством больного и неэффективностью. С целью

устранения беспокойства проведена седация диазепамом, в результате которой пациент успокоился, наблюдалась заторможенность, сонливость. ЧДД – 24 в минуту, на нехватку воздуха жаловаться перестал, заснул. SpO<sub>2</sub> – до 80 %. Несколькими часами позже (14.02.20) возобновилось массивное кровотечение через нос и рот, в результате которого пациент скончался, не приходя в сознание, без возбуждения, в присутствии персонала отделения.

## Обсуждение

На основании клинического наблюдения представляется целесообразным обсуждение применения малых доз опиоидов для облегчения одышки у пациентов неонкологического профиля и традиционно возникающих при этом вопросов не только медицинского, но в большей степени – организационно-го и психологического характера.

## Организация

В Российской Федерации паллиативная медицинская помощь (ПМП) не интегрирована в пульмонологическую службу. Пациент был вынужден самостоятельно обращаться за ее получением, испытывая тягостные симптомы, рефрактерные к амбулаторной терапии и являвшиеся причиной неоднократных госпитализаций в отделения общетерапевтического и пульмонологического профиля. Повышение КЖ путем облегчения страданий пациентов с заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни, является главной задачей ПМП. В связи с этим необходимо повышение ее доступности для пациентов с прогрессирующими неонкологическими заболеваниями, а также своевременное обсуждение с его представителями целей, задач, возможностей и места ПМП в общем плане лечения. Данный клинический случай иллюстрирует типичные недостатки текущей ситуации и востребованность интегрированного подхода. Традиционная дихотомическая модель подразумевает присоединение ПМП в тот момент, когда возможности куративного лечения и реабилитационные мероприятия исчерпаны. В этом случае неизбежно неуклонное снижение КЖ пациента по мере прогрессирования заболевания. Индивидуализированная интегрированная модель оказания пациенту ПМП характеризуется включением ее элементов с самого начала прогрессирующего заболевания, одновременно с болезнью-модифицирующей или потенциально куративной терапией, последующим увеличением доли паллиативного компонента сообразно потребностям конкретного пациента и доминированием паллиативной составляющей в общем плане лечения с момента прекращения болезнью-модифицирующей терапии; предусматривается также поддержка семьи пациента после его ухода [19].

## Терапия на госпитальном этапе

**Глюкокортикостероиды.** Учитывая короткую прогнозируемую продолжительность жизни пациента с терминальным ИЛФ, для получения более выраженного терапевтического эффекта дексаметазона можно рассмотреть увеличение дозы препарата до 16 мг в сутки. Однако принимая во внимание двойную

антитромбоцитарную терапию по поводу недавней операции стентирования коронарной артерии, а также амбулаторный прием дексаметазона в течение нескольких месяцев до настоящей госпитализации, решено ограничиться 8 мг в сутки для минимизации риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Использование ГКС для облегчения одышки, как и большинства других тягостных симптомов, относится к категории *off-label* (вне инструкции по медицинскому применению препарата). Соответственно назначение такой терапии должно осуществляться решением врачебной комиссии и подкрепляться подписанным информированным согласием пациента (его законных представителей).

**Опиоиды** в мировой паллиативной практике используются для уменьшения одышки довольно часто, однако официально (терапия *off-label*) с этой целью не показаны. Безусловно, применение высоких доз опиоидов у опиоид-наивных пациентов опасно развитием респираторной депрессии вследствие блокады дыхательного центра. Польза малых доз опиоидов у пациентов с одышкой заключается в ослаблении чувства нехватки воздуха в ответ на гиперкапнию, гипоксию и физическую нагрузку, небольшом замедлении и углублении дыхания, устранении тревоги, при этом в целом снижаются респираторные усилия и повышается эффективность дыхания [20, 21]. Кроме того, при замедлении сердечного ритма снижается потребность миокарда в кислороде, что может вносить дополнительный вклад в ослабление ощущения одышки [22].

В открытом исследовании серии случаев у пожилых опиоид-наивных пациентов ( $n = 11$ ) с ИЛФ терминальной стадии для уменьшения одышки использовались низкие дозы опиоидов (2,5 мг диаморфина подкожно) [18]. Интенсивность одышки, оцениваемая с помощью визуальной аналоговой шкалы 100 мм, уменьшилась за первые 15 мин после введения препарата практически в 2 раза – с 83 до 36 мм ( $p < 0,0001$ ), а средняя частота сердечных сокращений снизилась на 12 в минуту ( $p = 0,007$ ). Кроме того, у всех больных отмечалось уменьшение тревоги и ажитации без выраженной сонливости. Уменьшение средней ЧДД (на 2 в минуту), систолического артериального давления (на 6 мм рт. ст.) и SpO<sub>2</sub> (на 1 %) было незначимым. Изменения всех наблюдаемых показателей сохранялись в течение 30 мин с момента инъекции опиоида. При дальнейшей терапии пероральным морфином (в большинстве случаев – в лекарственной форме с модифицированным высвобождением) достигнутый эффект поддерживался – легче переносилась одышка, ни у одного из больных не наблюдалось признаков респираторной депрессии, при этом средняя доза перорального морфина составила 20 мг в сутки, отдельным пациентам требовалась доза 60 мг в сутки (наибольшая из применявшихся в исследовании). Сделан вывод об эффективности и безопасности низких доз опиоидов для уменьшения одышки у хрупких пожилых пациентов с ИЛФ.

Следует отметить, что диаморфин запрещен к обороту в Российской Федерации. Потенциал диаморфина и морфина соотносится как 1,5–2 : 1 при одинаковом способе введения [23, 24]. Таким образом, доза морфина для подкожного введения, эквивалентная использованной в исследовании [18] дозе диаморфина, составляет 3,75–5,0 мг. Из соображений безопасности у опиоид-наивных пациентов в качестве стартовой дозы морфина можно придерживаться диапазона 2,5–5,0 мг подкожно.

В руководстве «Основы паллиативной помощи» (под ред. *R. Twycross* и *A. Wilcock*) рассматриваются еще более низкие стартовые дозы морфина у опиоид-наивных пациентов – 2,5–5,0 мг **внутри** по потребности [21]. Если пациенту для уменьшения одышки требуется  $\geq 2$  доз морфина, препарат назначается регулярно, а дозировка подбирается с учетом ответа, продолжительности эффекта и нежелательных эффектов; обычно достаточно относительно малых доз – 20–60 мг в сутки. Для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в качестве безопасной пробной дозы *R. Twycross* [21] предлагает начать с еще меньшей дозы морфина – 1 мг внутри 2 раза в сутки, увеличивая ее в течение 1 нед. до 1–2,5 мг каждые 4 ч, при необходимости – на 25 % каждую неделю до достижения достаточного облегчения одышки.

Значимый положительный эффект пероральных и инъекционных опиоидов по сравнению с плацебо в отношении уменьшения одышки у пациентов с прогрессирующими заболеваниями продемонстрирован по данным метаанализа 18 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [22].

В докладе Американского торакального общества [25] опиоиды рассматриваются как наиболее широкоиспользуемые медикаментозные средства лечения рефрактерной одышки при различной патологии – тяжелой ХОБЛ, интерстициальных болезнях легких, злокачественных новообразованиях, хронической сердечной недостаточности. Подчеркивается, что несмотря на частые нежелательные явления (в частности, запор), сопровождающие опиоидную терапию, клинически значимое угнетение дыхания в применяемых для терапии одышки дозировках морфина возникает редко даже у пожилых пациентов.

Рекомендациями Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины также рассматривается применение пероральных и инъекционных форм опиоидов с целью облегчения одышки у лиц с прогрессирующими заболеваниями сердца и легких [26]. Подчеркивается, что опасения по поводу потенциальной психической и / или физической зависимости не должны ограничивать возможность эффективного лечения или облегчения одышки. Однако назначение и подбор дозы опиоида необходимо осуществлять строго индивидуально, с учетом всех факторов, оказывающих влияние на безопасность терапии, – функции печени, почек, легких, применения опиоидов в настоящем и прошлом, мониторинга нежелательных явлений и пр.

## Психологические проблемы

Как убедить пациента с рефрактерной одышкой в целесообразности пробной терапии морфином в малых дозах? Прежде всего необходимо разобраться в причине отказа от морфина.

Одной из наиболее частых причин является страх из-за ложных представлений о морфине как препарате, приближающем смерть, «предсмертном средстве». Этот миф зачастую очень непросто развенчать, можно попытаться привести пример применения опиоидов у неонкологических пациентов с сильным болевым синдромом, в т. ч. обезболивание в послеоперационный период, при инфаркте миокарда, остром панкреатите.

Кроме того, пациента и даже в большей степени его родственников часто беспокоит вопрос морфиновой зависимости, боязнь «сделать пациента наркоманом». Для терминального больного в конце жизни морфиновая зависимость неактуальна, т. к. для ее развития требуется время.

Важной информацией для пациентов при нетерминальной стадии заболевания и их семей является то, что опиоидная зависимость является болезнью и к факторам риска ее развития относятся молодой возраст, хроническая незлокачественная боль, наличие в анамнезе злоупотребления психоактивными веществами или психического заболевания у самого больного или у его ближайших родственников. Лица, у которых не отмечено ни одного из указанных факторов риска, могут безопасно принимать морфин, т. к. риск развития опиоидной зависимости у них низок [27]. Для пациентов с одним или несколькими из перечисленных факторов риска опиоидная терапия все же доступна – при соблюдении особых мер предосторожности с целью минимизации риска возникновения аберрантного поведения, связанного с опиоидами [28].

## Заключение

Таким образом, на основании доказательной базы клинических исследований и опыта отечественной и зарубежной клинической практики безопасного применения малых доз опиоидов показано, что в случае преодоления имеющихся барьеров следовало бы ожидать расширения арсенала средств эффективной терапии рефрактерной одышки.

## Литература / References

1. Российское респираторное общество. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. М.; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> / Russian Respiratory Society. [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Federal Clinical Guidelines]. Moscow; 2016. Available at: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> (in Russian).
2. Lederer D.J., Martinez F.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (19): 1811–1823. DOI: 10.1056/nejmra1705751.

3. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–2011. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
4. Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv. Ther.* 2018; 35 (5): 724–736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.
5. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
6. Tang Y.W., Johnson J.E., Browning P.J. et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2633–2640. DOI: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003.
7. Manika K., Alexiou-Daniel S., Papakosta D. et al. A Epstein-Barr virus DNA in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2007; 24 (2): 134–140.
8. Kelly B.G., Lok S.S., Hasleton P.S. et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 510–513. DOI: 10.1164/rccm.2103058.
9. Kropski J.A., Lawson W.E., Blackwell T.S. Right place, right time: the evolving role of herpesvirus infection as a “second hit” in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302 (5): L441–444. DOI: 10.1152/ajplung.00335.2011.
10. Bjraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
11. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
12. Homma S., Bando M., Azuma A. et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 2018; 56 (4): 268–291. DOI: 10.1016/j.resinv.2018.03.003.
13. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967. DOI: 10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00005.
14. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
15. Rozenberg D., Sitzer N., Porter S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A review of disease, pharmacological, and nonpharmacological strategies with a focus on symptoms, function, and health-related quality of life. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2020; 59 (6): 1362–1378. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.12.364.
16. Webb M., Moody L.E., Mason L.A. Dyspnoea assessment and management in hospice patients with pulmonary disorders. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* 2000; 17 (4): 259–264. DOI: 10.1177/104990910001700412.
17. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support. Cancer Care.* 1999; 7: 233–243. DOI: 10.1007/s005200050255.
18. Allen S., Raut S., Woollard J., Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliative Med.* 2005; 19 (2): 128–130. DOI: 10.1191/0269216305pm998oa.
19. Lanken P.N., Terry P.B., DeLisser H.M. et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (8): 912–927. DOI: 10.1164/rccm.200605-587ST.
20. Muers M.F. Opioids for dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57 (11): 922–923. DOI: 10.1136/thorax.57.11.922.
21. Twycross R., Wilcock A., eds. *Introducing Palliative Care.* 5th Edn. Palliativedrugs.com Ltd; 2016.
22. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P.T. et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57 (11): 939–944. DOI: 10.1136/thorax.57.11.939.
23. SIGN. Management of chronic pain (SIGN 136). Edinburgh: SIGN; 2013. Available at: <http://www.sign.ac.uk> [Accessed: December, 2013].
24. Trivedi M., Shaikh S., Gwinnut C. Pharmacology of Opioids. Update in Anaesthesia. Originally published in Anaesthesia Tutorial of the Week; 2007: 118–124. Available at: [http://e-safe-anaesthesia.org/e\\_library/03/Opioid\\_pharmacology\\_Update\\_2008.pdf](http://e-safe-anaesthesia.org/e_library/03/Opioid_pharmacology_Update_2008.pdf)
25. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 435–452. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
26. Mahler D.A., Selecky P.A., Harrod C.G. et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest.* 2010; 137 (3): 674–691. DOI: 10.1378/chest.09-1543.
27. Boscarino J.A., Rukstalis M., Hoffman S.N. et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction.* 2010; 105 (10): 1776–1782. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x.
28. Arthur J., Edwards T., Reddy S. et al. Outcomes of a specialized interdisciplinary approach for patients with cancer with aberrant opioid-related behavior. *Oncologist.* 2018; 23 (2): 263–270. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0248.

Поступила 01.07.20  
Received: July 01, 2020

#### Информация об авторах / Authors information

**Невзорова Диана Владимировна** — к. м. н., директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: NevezorovaDV@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>)  
**Diana V. Nevezorova**, Candidate of Medicine, Director, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical

University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: NevezorovaDV@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>)

**Сидоров Александр Вячеславович** — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий

ший кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: sidorovav@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>)

**Aleksandr V. Sidorov**, Doctor of Medicine, Head of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology Department, Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Senior Researcher, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: sidorovav@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>)

**Устинова Анастасия Игоревна** – младший научный сотрудник Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: ustinoavaai@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>)

**Anastasiya I. Ustinova**, Junior Researcher, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: ustinoavaai@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>)

**Морев Андрей Владимирович** – заведующий отделением паллиативной помощи Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-42-13; e-mail: opmpukb4@yandex.ru

**Andrey V. Morev**, Head of the Palliative Care Department of the Federal Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 245-42-13; e-mail: opmpukb4@yandex.ru

**Эрик Л. Кракауэр** – доктор наук, директор глобальной программы паллиативной помощи, врач Отдела паллиативной помощи и гериатрии Департамента медицины Массачусетской больницы общего профиля, доцент кафедры медицины, глобальной медицины и социальной медицины Гарвардской медицинской школы; тел.: (617) 724-9197; e-mail: ekrakauer@hms.harvard.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-0044>)

**Eric L. Krakauer**, MD, PhD, Director, Global Palliative Care Program/Physician, Division of Palliative Care&Geriatrics, Massachusetts General Hospital, Assoc Professor of Medicine and of Global Health & Social Medicine, Har-

vard Medical School; tel.: (617) 724-9197; e-mail: ekrakauer@hms.harvard.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-0044>)

**Абузарова Гузель Рафаиловна** – д. м. н., эксперт Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>)

**Guzel' R. Abuzarova**, Doctor of Medicine, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>)

**Стивен Р. Коннор** – PhD, исполнительный директор Всемирного альянса хосписной паллиативной помощи; тел.: (1703) 980-87-37; e-mail: sconnor@thewhpc.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-2067>)

**Stephen R. Connor**, PhD, Executive Director, Worldwide Hospice Palliative Care Alliance; tel.: (1703) 980-87-37; e-mail: sconnor@thewhpc.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-2067>)

**Марсин Чвистек** – MD, доцент кафедры гематологии и онкологии Онкологического центра Fox Chase; тел.: (888) 369-24-27; e-mail: Marcin.Chwistek@fccc.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8232>)

**Marcin Chwistek**, MD, Associate Professor, Department of Hematology and Oncology, Fox Chase Cancer Center; tel.: (888) 369-24-27; e-mail: Marcin.Chwistek@fccc.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8232>)

**Куняева Татьяна Александровна** – к. м. н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (8342) 24-37-32; e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**Tat'yana A. Kunyayeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Outpatient Polyclinic Therapy with the Course of Public Health and Health Organization, N.P.Ogarev National Research Mordovia State University, Science and Higher Education Ministry of Russian Federation; tel.: (7834) 224-37-32; e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**София Майкалсон** – исполнительный директор Американско-Евразийского Онкологического Альянса, Онкологический центр Fox Chase; тел.: (1317) 413-66-33; e-mail: smichaelson8@gmail.com

**Sophia Michaelson**, Executive Director, American Eurasian Cancer Alliance, Fox Chase Cancer Center; tel.: (1317) 413-66-33; e-mail: smichaelson8@gmail.com