

В. Л. Кассиль, В. В. Тимошенко, Д. А. Шехонина

### ПАЛЛИАТИВНАЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ КАК МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НИИ клинической онкологии

Мучительное угасание больного со злокачественной опухолью, у которого исчерпаны все средства лечения, — одна из серьезных и до конца не решенных проблем онкологии. Снижение качества жизни в первую очередь определяется наличием двух синдромов: болью и ощущением нехватки воздуха (одышкой). Если методы аналгезии в последние годы активно разрабатываются и в этом отношении достигнуты определенные успехи, устранению одышки уделяется меньше внимания и она остается трудно ликвидируемым и крайне тягостным явлением в последние дни и недели жизни ряда онкологических больных. В первую очередь это относится к пациентам, страдающим множественным опухолевым поражением легких и их раковым лимфангитом, отеком легких, пневмонией, а также лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз и др.) с поражением паренхимы легких и/или лимфоузлов средостения. Снижение чувствительности дыхательного центра применением наркотических анальгетиков (морфин, препараты кодеина и пр.) дает временный и не всегда достаточно выраженный эффект. Ингаляция кислорода также не всегда способствует облегчению состояния больного, кроме того, она доступна чаще всего только в условиях стационара (кислородные подушки, которыми пользуются в домашних условиях, больше оказывают психологическое действие, чем действительно повышают концентрацию кислорода во вдыхаемом газе). Цель настоящего исследования — выяснить эффективность высокочастотной вспомогательной вентиляции легких (ВЧ ВВЛ) для улучшения качества жизни онкологических больных, страдающих мучительной одышкой.

**Материалы и методы.** Мы проводили лечение 16 больных в возрасте от 17 до 63 лет (средний возраст  $47,8 \pm 3,7$  года). Мужчин было 9, женщин — 7. Сведения о характере основного заболевания представлены в табл. 1. Как видно, наиболее частой причиной тяжелого состояния были опухолевое поражение легких и заболевания крови. Все больные жаловались на выраженное ощущение нехватки воздуха, у 10 оно нарастало постепенно в течение нескольких дней или недель, у 6 возникло остро. В 14 наблюдениях дыхание было учащенным (от 24 до 46 в минуту), в 2 оно было уреженным, глубоким, с участием вспомогательных мышц. 2 больных были возбуждены, у 1 из них сознание было спутано. Цианоз кожных покровов отмечен у 5 пациентов, у остальных кожные покровы были бледными, влажными; у 1 больной был отчетливый акроцианоз. У всех больных была тахикардия от 104 до 132 уд/мин, у 3 пациентов отмечена экстрасистолия.

Всем больным до начала ВЧ ВВЛ проводили ингаляцию кислорода через ротоносовую маску, у 7 применяли наркотические анальгетики, у 11 — салуретики и сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин). Только при неэффективности всех этих мероприятий переходили к респираторной поддержке.

ВЧ ВВЛ проводили кислородом через резиновую загубную маску или пластмассовый мундштук при сохраненном самостоятельном дыхании аппаратом «Ассистент-3» (Екатеринбург) с подогревом и увлажнением вдыхаемого кислорода сеансами по 15—20 мин и более. В отдельных наблюдениях, по желанию больного, сеансы продолжали непрерывно в течение нескольких часов. Носовые ходы оставляли открытыми, что позволяло больным дышать самостоятельно во время респираторной поддержки, снижало  $F_1O_2$  и способствовало хорошей адаптации

V.L.Kassil, V.V.Timoshenko, D.A.Shekhonina

### PALLIATIVE ASSISTED HIGH-FREQUENCY LUNG VENTILATION IMPROVES LIFE QUALITY OF INCURABLE PATIENTS

Institute of Clinical Oncology

Poignant dying of cancer patients after failure of all treatments is a serious and urgent oncological problem. Deterioration of life quality is mainly associated with pain and dyspnea. Development of analgesia techniques is in progress while dyspnea attracts much less attention of investigators and remains a hardly controllable and torturing condition of some cancer patients during their last days or weeks of life. This first of all applies to patients with multiple lung tumors, malignant pulmonary lymphangitis, lung edema, pneumonia and lymphoproliferative diseases, (Hodgkin's disease, chronic lymphatic leukemia etc.) with involvement of lung parenchyma and/or mediastinal lymph nodes. Reduction in respiratory center sensitivity with narcotic analgesics (morphine, codeine formulations) provides but short-lasting and insufficient relief. Oxygen inhalation is not always efficient either and is available only on an inpatient basis (oxygen bags used at home produce a psychological effect rather than increase oxygen concentration in inhaled gas).

The purpose of this study was to analyze efficacy of high-frequency assisted lung ventilation (HF ALV) as to improving life quality of cancer patients with severe dyspnea.

**Material and Methods.** The study was performed in 16 patients (9 males, 7 females) aged 17 to 63 years (mean  $47.8 \pm 3.7$  years). Characteristics of principal disease are summarized in table 1. Main reasons for the patients' severe state were lung tumors and hematological pathology. All the patients had complaints of severe dyspnea which developed gradually for several days in 10 and had an acute onset in 6 cases. Respiration was hurried in 14 (24 to 46 per minute) and slowed with involvement of supplementary muscles in 2 patients. 2 patients were excited and 1 had confusion. Skin cyanosis was found in 5 patients, the remaining cases had pale and humid skin; 1 patient had marked acrocyanosis. All the patients had tachycardia 104 to 132 beats/min and 3 had extrasystoles.

All the patients received oxygen inhalation through an oronasal mask, 7 were given narcotic analgesics, 11 received saluretics and heart glycosides (strophanthin, digoxin) before HF ALV. Respiratory support was given only if all previous treatments were a failure.

HF ALV consisted of oxygen delivery through a rubber or plastic mouth-piece using an Assistant-3 (Ekaterinburg) apparatus with warming and moistening of the inhaled air by 15-20-min or longer sessions with preserved self-respiration. In some cases the sessions were continued for several hours by patient's request. Nasal airways were left open to provide for self-respiration during respiratory support, to reduce  $F_1O_2$  and to help patient's adaptation to artificial ventilation. Initial ventilation frequency was 110-120 cpm and work pressure 1-1.5 atm with a 1:2 inspiration:expiration ratio. Then the patient was allowed to regulate assisted ventilation parameters. Some patients chose frequencies 80 to 280 cpm and work pressure 0.8 to 2.0 atm and increased or decreased these parameters during sessions.

**Results and Discussion.** Direct causes of severe dyspnea in our cases were lung edema, pneumonia, cancerous lung lymphangitis, postradiation pulmonitis and thrombembolia of pulmonary artery branches (table 2). Subacute lung edema was detected in 5 cases with Hodgkin's disease and in 1 lung cancer case as a result of heart failure and specific affection of lung tissue due to

больного к аппаратной вентиляции. В начале использовали частоту вентиляции 110—120 циклов в минуту и рабочее давление 1—1,5 ати с соотношением длительности вдоха: выдоха, равным 1:2. Затем больному предоставляли возможность самому регулировать параметры вспомогательной вентиляции. Некоторые пациенты подбирали частоту от 80 до 280 циклов в минуту и рабочее давление от 0,8 до 2,0 ати, меняя эти параметры от сеанса к сеансу в ту или иную сторону.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ показал, что непосредственными причинами развития тяжелой одышки были отек легких, пневмония, раковый лимфангит легких, постлучевой пульмонит и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (табл. 2). Подострый отек легких возник у 5 больных лимфогранулематозом и 1 пациентки раком легкого в результате сердечной недостаточности и специфического поражения при лимфогранулематозе. Пневмония развились холевым поражением легких и 1 больного лимфогранулематозом на фоне сепсиса, панцитопении и нарушения биходимости. Раковый лимфангит был причиной отеков у 3 больных раком легкого. Постлучевым отеком дали 2 больных лимфогранулематозом и метастазами рака молочной железы. Наконец, у 1 больной раком мочевого пузыря легкие развились тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Как видно из табл. 2, наилучший эффект был получен у тех больных, у которых основной причиной развития одышки был отек легких. Естественно, ВЧ ВВЛ была не единственным лечебным воздействием, наряду с ней применяли и другие терапевтические мероприятия, в первую очередь — внутривенное введение лазикса (40 мг и более). Однако следует отметить, что именно ВЧ ВВЛ позволила быстро улучшить состояние пациентов, устранив возбуждение и прекратить «борьбу за каждый вдох». На этом фоне введение салуретика, которое ранее не оказывало облегчения, сопровождалось значительным эффектом. Субъективное ощущение нехватки воздуха во время сеанса ВЧ ВВЛ значительно снижалось или вообще исчезало, аускультативная картина в легких улучшалась, хотя влажные хрипы в них у большинства пациентов сохранялись. Тахикардия сохранялась в течение 1—2 сут у всех больных, но у 2 прекратилась суправентрикулярная экстрасистолия.

## **Таблица 1 Характер основного заболевания / Types of principal disease**

Table 1

Нозологическая форма	Число больных
Nosological type	No. of patients
Рак легкого с множественными метастазами, метастатическое поражение легких Lung cancer with multiple metastases, lung metastases	8
Лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз Hodgkin's disease, chronic lymphatic leukemia	6
Рак мочевого пузыря с множественными метастазами Bladder cancer with multiple metastases	2

Hodgkin's disease. Pneumonia developed in 3 patients with lung tumors and in 1 patient with Hodgkin's disease against the background of sepsis, pancytopenia and bronchial obstruction. Cancerous lymphangitis caused severe suffering of 3 lung cancer patients. Postradiation pulmonitis developed in 2 cases with Hodgkin's disease and lung metastases. 1 patient with bladder cancer and lung metastases presented with thrombembolia of pulmonary artery branches.

As seen in table 2 the highest response was achieved in patients with lung edema. Naturally the HF ALV was not the only treatment and was supplemented with other therapeutic procedures, first of all with intravenous administration of lasix (40 mg or more). However, it should be emphasized that it was HF ALV that improved rapidly the patients' condition, removed excitation and discontinued the fight for every inspiration. Saluretic therapy which was previously ineffective produced a considerable effect when given against the background of HF ALV. Subjective sensation of lack of air reduced considerably or disappeared during the ventilation sessions, lung auscultation pattern was also better though moist rales were preserved in most patients. Tachycardia remained for 1 to 2 days in all the patients though supraventricular extrasystols were arrested in 2 cases. Only 1 patient presented with complete disappearance of lung edema after the first 20-min session of HF ALV and no fur-

## Таблица 2 Непосредственные причины развития одышки и результаты применения ВЧ ВВЛ Immediate causes of dyspnea and results of HF ALV

Table 2

Причина одышки	Число больных	Улучшение	Без эффекта	Выписаны
Отек легких / Lung edema	6	6	—	5
Пневмония, сепсис / Pneumonia, sepsis	4	2	2	—
Лимфангит / Lymphangitis	3	2	1	—
Пульмонит / Pulmonitis	2	2	—	1
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии Thrombembolia of pulmonary artery branches	1	1	—	1
Всего... / Total...	16	13	3	7
Dyspnea cause	No. of patients	Amelioration	No response	Discharged

## Клинические исследования

прогрессирования метастатического поражения легких при явлениях острой сердечной недостаточности.

В тех наблюдениях, где причинами одышки были пневмония и сепсис (у 3 больных на фоне рака или метастатического поражения легких и у 1 — лимфогрануллематоза), добиться длительного стойкого улучшения самочувствия при помощи ВЧ ВВЛ практически не удалось. Хотя 2 пациента при начале респираторной поддержки отметили субъективное облегчение (снижение ощущения нехватки воздуха), этот эффект продолжался не более 1,5—2 сут, больные с трудом адаптировались к респираторной поддержке, параметры вентиляции легких приходилось часто менять. У 2 пациентов ликвидировать одышку не удалось, улучшения их самочувствия не наступило, и после 2—3 сеансов мы отказались от проведения ВЧ ВВЛ. Все больные этой группы умерли в разные сроки от прогрессирования основного процесса, непосредственными причинами смерти были нарастающая пневмония и сепсис.

При злокачественном лимфангите легких у больных раком легких в одном случае эффект был незначительный и больная умерла через 2 сут после начала респираторной поддержки. Однако у 2 пациентов, несмотря на тяжелое общее состояние и выраженную одышку, сеансы ВЧ ВВЛ способствовали существенному улучшению самочувствия и практически полному устранению тягостного ощущения нехватки воздуха. Отметим, что, подбирая параметры вентиляции, эти больные отмечали улучшение самочувствия при очень высокой частоте 240—280 циклов в минуту. Особенно показательным в этом отношении является следующее наблюдение.

Больной И., 60 лет, проходил лечение в РОНЦ по поводу центрального плоскоклеточного рака правого легкого с метастазами в левое легкое, печень, кости скелета, выпота в правую плевральную полость. Лечение циклоплатамом не дало эффекта, состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастала одышка, больной задыхался не только при минимальной физической нагрузке, но и в покое. Первый же сеанс ВЧ ВВЛ в течение 30 мин привел к значительному улучшению самочувствия, ощущение нехватки воздуха во время сеанса респираторной поддержки полностью исчезло, но через 15—20 мин возобновилось. В связи с этим в течение первых 2 сут сеансы ВЧ ВВЛ проводили почти каждый час, постепенно увеличивая интервалы между ними. Больной отмечал, что наибольший «дыхательный комфорт» он ощущал при частоте вентиляции 240—260 циклов в минуту и рабочем давлении 1—1,2 атм. Начиная с 3-х суток сеансы по 15—20 мин осуществляли 4—5 раз в день; в ночное время больной спал и к помощи респиратора не прибегал. Больной стал более активен, садился в постели, улучшился аппетит, в дальнейшем он ограничил использование ВЧ ВВЛ 2—3 сеансами в день, тяжелых приступов одышки не было. Смерть больного наступила внезапно на 28-е сутки после начала применения респираторной поддержки. Вскрытие не производили.

Все трое больных раковым лимфангитом легких умерли в стационаре, но двум из них удалось значительно улучшить качество жизни и избавить от тяжелых страданий.

У 2 больных причиной одышки явился постлучевой пульмонит и фиброз легких, развившийся после облучения легкого (рак легкого) и средостения (лимфогрануллематоз). У обеих молодых женщин (28 и 32 года) удалось добиться положительного результата, одышка значительно уменьшилась, однако это потребовало длительного применения ВЧ ВВЛ — 10 и 22 дня с проведением сеансов респираторной поддержки 1—2 раза в день. Одновременно больным проводили лечение пульмонита: стероидные гормоны, магнитотерапия, ингаляции димексида, антибиотики. Одна больная была выписана на симптоматическое лечение, вторая умерла при явлениях возобновившейся тяжелой одышки. На аутопсии активного лимфогрануллематоза не обнаружено, но имели место выраженный диффузно-очаговый пневмосклероз справа, фиброз и карнификация левого легкого, цилиндрические бронхэкстазы с обеих сторон, легочное сердце.

ther respiratory support was given in this case. In all other cases the HF ALV sessions were repeated at increasing intervals on dyspnea onset for 1 to 12 days. Of the 6 patients with dyspnea due to lung edema 5 were discharged and continued treatment outpatiently, 1 died at 6 days after dyspnea disappearance from lung metastatic disease progression and acute heart failure.

We failed to achieve long lasting and stable amelioration with HF ALV in cases with dyspnea due to pneumonia and sepsis (3 cases with cancer or lung metastases and 1 with Hodgkin's disease). Although 2 patients reported of subjective amelioration (milder sensation of lack of air) at the beginning of respiratory support, but this effect lasted no longer than 1.5-2 days, the patients could hardly adapt themselves to artificial ventilation and we had to change many times parameters of lung ventilation. The HF ALV failed to arrest dyspnea or ameliorate patients' condition and was stopped after 2-3 sessions in 2 cases. All these patients died from principal disease progression at different terms but immediate cause of their deaths was increasing pneumonia and sepsis. Among patients with cancerous lung lymphangitis the effect was inconsiderable in 1 case and the patient died at 2 days after respiratory support start. However, in 2 cases with very poor general condition and marked dyspnea HF ALV improved considerably the patients' feeling and removed the sensation of lack of air next to completely. Note, that these patients reported of amelioration of condition at a very high frequency of ventilation (240-280 cpm). Consider the following case.

Patient I., a 60-year old male, was managed at the CRC RAMS for centric squamous-cell right lung cancer and left lung, liver and bone metastases, effusion in the right pleural cavity. Cycloplatam therapy was ineffective, the patient's condition was deteriorating progressively, dyspnea was increasing, the patient suffocated both at minimal exercise and at rest. The first 30-min HF ALV session ameliorated considerably the patient's condition, he reported of complete disappearance of dyspnea which however returned 15-20 min later. The HF ALV sessions were given about every hour for the first 2 days, with the intersession intervals being gradually increased. The highest respiratory comfort was reported by the patient at a frequency 240-260 cpm and work pressure 1-1.2 atm. From day 3 15-20 min sessions were given 4-5 times daily; at night time the patient was sleeping and did not use his respirator. The patient became more active, was sitting in his bed, reported of better appetite, limited HF ALV to 2-3 sessions per day and had no severe dyspnea fits. The patient died suddenly at 28 days after respiratory support was started. No post mortem examination was made.

All the three patients with cancerous lung lymphangitis died in the clinic though we managed to improve considerably their condition and life quality.

Postradiation pulmonitis and lung fibrosis developed as a result of irradiation of a lung (lung cancer) and mediastinum (Hodgkin's disease) in 2 patients. Both young women (aged 28 and 32 years) felt considerable amelioration of general condition and dyspnea after a considerable respiratory support with HF ALV 1-2 times daily for 10 and 22 days. The patients received concurrent therapy for pulmonitis with steroid hormones, magnetotherapy, dimexide inhalation, antibiotics. One patient was dismissed to continue treatment outpatiently, the other died with severed dyspnea returning. By p.m. there was no evidence of active lymphogranulomatosis though there was a marked diffuse-focal right pneumosclerosis, left lung fibrosis and carnification, two-side cylindrical bronchiectasis, pulmonary heart.

In 1 case dyspnea was caused by thrombembolia of pulmonary artery branches. HF ALV rapidly improved the patient's condition already after the first 2.5-hour session. The second 30-min session was given at 4 hours due to the sensation of lack

У 1 больной, как указано выше, одышка была вызвана тромбоэмболией ветвей легочной артерии. Применение ВЧ ВВЛ способствовало быстрому улучшению состояния после первого же сеанса респираторной поддержки, который длился 2,5 ч. Второй сеанс провели через 4 ч в течение около 30 мин в связи с возобновлением ощущения нехватки воздуха. В дальнейшем одышки не возникало. Больная была выписана на симптоматическое лечение.

Таким образом, у 13 из 16 больных, которым проводили ВЧ ВВЛ, получен выраженный положительный эффект и удалось устранить у них мучительное ощущение нехватки воздуха; 7 пациентов были выписаны из стационара.

Высокую эффективность ВЧ ВВЛ у больных с отеком легких можно объяснить созданием так называемого внутреннего положительного давления в конце выдоха (авто-ПДКВ), которое возникает при частоте вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях более 1 Гц [3]. Ауто-ПДКВ не позволяет альвеолам спадаться в конце выдоха, поддерживает легкие расправляемыми за счет динамической гиперинфляции [3, 4, 6] и способствует снижению преднагрузки правого желудочка [2, 5, 6].

Аналогичные механизмы действуют на легкие и при пневмонии, однако при этом сам патологический процесс является более сложным и стойким, воспалительные явления в легких не поддаются быстрому устранению, особенно на фоне генерализации инфекции. Следует также отметить, что больные этой группы находились в гораздо более тяжелом состоянии, чем пациенты с превалировавшим отеком легких; все же у двух из них удалось добиться временного улучшения самочувствия, по-видимому, за счет некоторого увеличения вентиляционно-перfusionных отношений в легких.

Быстрое улучшение состояния больной, страдавшей тромбоэмболией ветвей легочной артерии, объясняется специфическим воздействием высокочастотных осцилляций на периферическое легочное кровообращение. Приживленная микроскопия легких в эксперименте на модели жировой эмболии показала, что микроэмболы в сосудах легких фрагментируются и измельчаются в условиях ВЧ ВВЛ [1]. С некоторым допущением можно экстраполировать эти данные на ситуацию с тромботическими эмболами.

Труднее объяснить благоприятное действие ВЧ ВВЛ на одышку, возникшую в результате таких неустранимых процессов, как лимфангит и пульмонит. В плане воздействия на механические свойства легких эти процессы имеют некоторые общие черты: лимфангит так же, как и фиброз легких, действует на интерстиций, снижает растяжимость легких. В то же время было установлено, что высокочастотная вентиляция в силу особенностей ее аэродинамики способствует повышению уровня неконтакционного газообмена в легких [3, 7] и поэтому особенно эффективна у больных со сниженной растяжимостью легких.

Небольшое число наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы, но явное улучшение состояние и самочувствия большинства больных, страдавших мучительной одышкой, простота и неинвазивность процедуры разрешают рекомендовать ВЧ ВВЛ для широкого использования у онкологических больных хотя бы для улучшения качества их жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Выжигина М. А. Анестезиологические проблемы современной легочной и трахеобронхиальной хирургии: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1996.

of air. No dyspnea was reported afterwards. The patient was discharged for outpatient therapy.

So, of the 16 patients receiving HF ALV 13 presented with marked positive effect and 7 patients were discharged from the clinic.

The high efficacy of HF ALV in lung edema might be owing to internal positive end-expiratory pressure (auto-PEEP) which occurred at a more than 1 Hz ventilation frequency with positive pressure in respiratory tract [3]. The auto-PEEP prevents alveoles from deflation and maintains lungs spread due to dynamical hyperinflation [3,4,6] thus reducing pre-load of the right ventricle [2,5,6].

Similar mechanisms act on lungs in pneumonia but there the pathological process is more complicated and stable, inflammatory lesions in lungs cannot be easily cured especially against the background of general infection. It should also be noted that these patients were in much more severe condition than patients with predominating lung edema. But nevertheless we managed to ameliorate their state for some time seemingly due to some increase in ventilation-perfusion ratios in lungs.

The rapid amelioration in the patient with thrombembolia of pulmonary artery branches might be due to a specific effect of high-frequency oscillations on peripheral lung circulation. Live lung microscopy on experimental model of fat embolia demonstrated that microemboli in lung vessels fragmented under the effect of HF ALV [1]. These findings may be extrapolated with a certain allowance to the situation with thrombotic emboli.

It is more difficult to explain the positive effect of HF ALV on dyspnea resulting from such incurable processes as lymphangitis and pulmonitis.

These processes have some common features as to effect on lung mechanical properties: both lymphangitis and lung fibrosis act on interstitium and reduce lung expandability. While high-frequency ventilation is known to increase non-convection gas exchange in lungs due to its air dynamical characteristics [3,7] and therefore is most effective in patients with limited lung expandability.

We studied too few cases to make final conclusions, but evident amelioration of condition of most patients suffering from severe dyspnea, simplicity and non-invasiveness of the procedure suggest that HF ALV may be recommended for wider application in cancer treatment at least to improve patients' life quality in incurable cases.

2. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Яблоков Е. Г. // Анест. и реаниматол. — 1995. — № 5. — С. 51—57.
3. Кассиль В. Л., Лескин Г. С., Ханий Х. Х. Высокочастотная вентиляция легких. — М., 1997.
4. Кассиль В. Л., Лескин Г. С., Выжигина М. А. Респираторная поддержка. — М., 1997.
5. Baigorry F., de Monte A., Blanch L. // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22, N 11. — P. 1782—1791.
6. Marin J. J., Wheeler A. P. Critical care medicine: the essentials. — 2-nd Ed. — Baltimore, 1997.
7. Rouby J. J. // Mechanical ventilatory support / Els A. Perel, M. Ch. Stock. — Baltimore, 1994. — P. 145—156.

Поступила 23.02.2000 / Submitted 23.02.2000