Небулайзерная терапия в пульмонологии и интенсивной терапии

АВДЕЕВ С.Н.

ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ И.М.СЕЧЕНОВА

Eur Respir J 2011; 37: 1308–1331
DOI: 10.1183/09031936.00166410
Copyright©ERS 2011

ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

Что «легочный специалист» должен знать о новых ингаляционных препаратах

B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H.C. de Jongh, S.G. Devadason, R. Dhand, P. Diot, M.L. Everard, I. Horvath, P. Navalesi, T. Voshaar and H. Chrystyn

Хорошая координация		Плохая координация	
PIFR ≤ 30 л/мин	PIFR > 30 л/мин	PIFR ≤ 30 л/мин	PIFR > 30 л/мин
ДАИ НЕБУЛАЙЗЕР	ДАИ, ДПИ НЕБУЛАЙЗЕР	ДАИ + спейсер НЕБУЛАЙЗЕР	ДАИ + спейсер ДПИ НЕБУЛАЙЗЕР

История аэрозольной доставки лекарственных препаратов

Первый компрессорный небулайзер[1]
- Портативный
- С ручным приводом

Электрический настольный небулайзер[1,2]
- Назывался ‘Пневмостат'
- Дорогой

Дозированный ингалятор[3]
- Портативный
- Удобство множества доз
- Для порошковых необходим пропеллент

Ультразвуковой небулайзер[4]
- Ультразвуковая электронная доставка
- Тихий
- Портативный

Генератор аэрозолей с вибрационной сеткой (МЭШ небулайзер)[5]
- Тихий
- Низкая остаточная потеря лекарственного средства
- Постоянный размер капель
- Растворы и суспензии аэрозолей

1. Hardluck asthma. Http://hardluckasthma.Blogspot.Co.Uk. Accessed 19 may 2016; 2. Rubin BK, fink JB. Respir care. 2005; 50(9): 1191–1200; 3. Muers MF. Thorax 1997; 52(suppl 2): S25–S30; 4. Ari A. Eurasian J pulmonol. 2014; 16(1): 1–7

Преимущества доставки препаратов в лёгкие при респираторной патологии

- Быстрый клинический ответ
- Снижение риска системных нежелательных явлений
- Доставка лекарственного средства в высоких концентрациях прямо в очаг поражения
- Обходит барьеры на пути к терапевтической эффективности (например, метаболизм первого прохождения через печень)
- Терапевтический эффект, аналогичен или превосходит системное введение препарата, при меньшей дозе

Labiris & Dolovich Br J Clin Pharmacol 2003

Преимущества доставки препаратов в лёгкие при респираторной патологии

- Неинвазивный способ доставки
- Подходит для широкого круга лекарственных средств
- Обширная поверхность для абсорбции с высокопроницаемым баръером
- Низкая ферментативная среда; избегает метаболизма первого прохождения через печень
- Эффективно доставляет большие молекулы с очень низкой скоростью поглощения

Labiris & Dolovich Br J Clin Pharmacol 2003

Факторы влияющие на аэрозольную доставку препаратов

Анатомическое строение лёгких[1]

Геометрия дыхательных путей

Разветвление / сужение дыхательных путей

Влажность в легких

Мукоцилиарный клиренс

Воздушный поток /физика аэрозолей

- Скорость инспираторного потока[2]
- Размер частицы аэрозоля[3]
- Скорость аэрозоля[3]

Устройство[2]

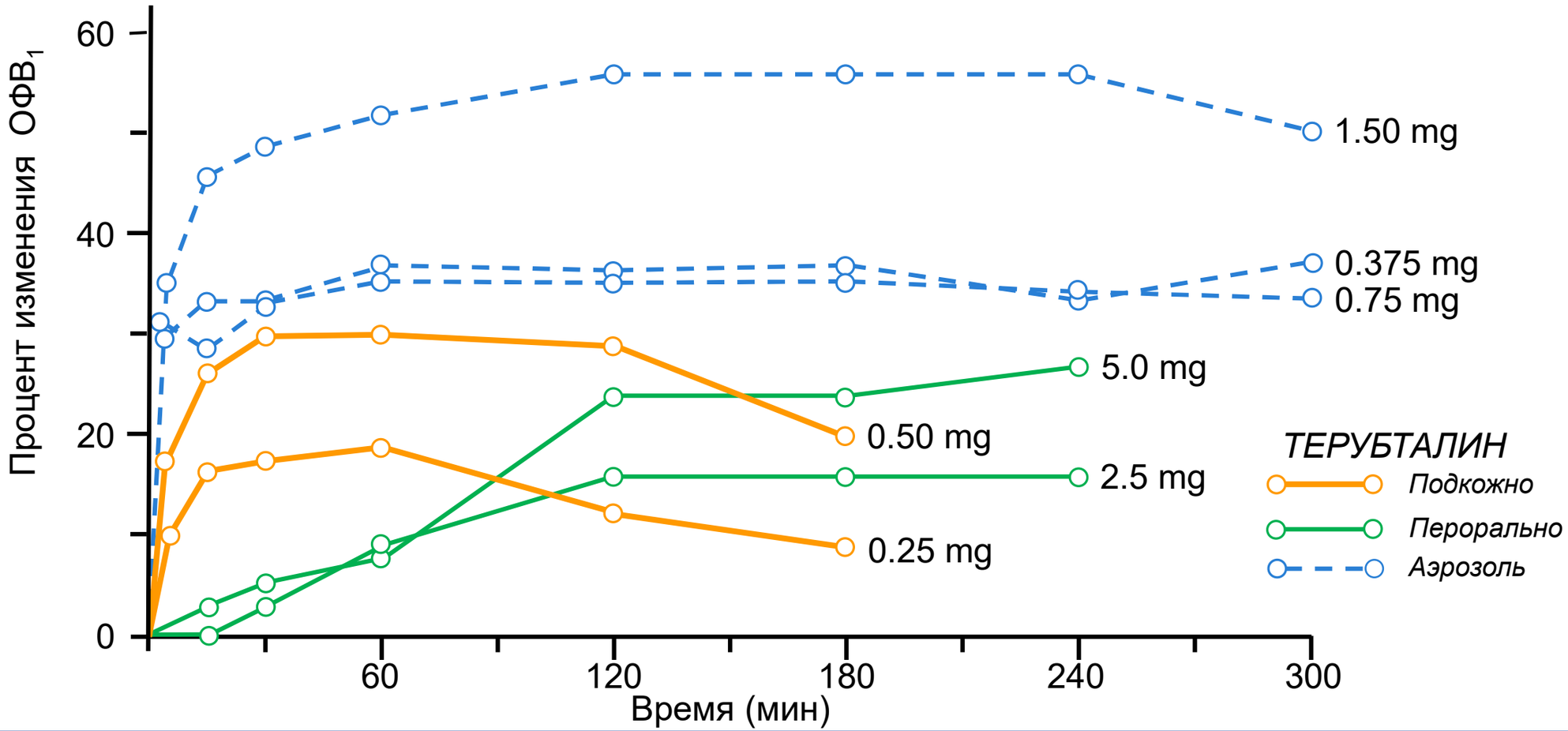
- Тип устройства
- Остаточный объем
- Расположение аэрозольного устройства в вентиляционном контуре
- Прерывистое / непрерывное распыление

Пациент

- Уровень взаимодействия с пациентов (например, плач у детей)[4,5]
- Возраст пациента[6]

1 . Labiris Nr, Dolovich Mb. *Br J Clin Pharmacol* 2003; **56**: 588–99. **2.** Ari A, Fink JB. *Nurs Crit Care* 2010; **15**: 192–203. **3.** Bonini M, Usmani OS. *COPD Res Pract* 2015; **1**: 9. **4.** Murakami G, *Et Al. Ann Allergy* 1990; **64**: 383–387. **5.** Iles R, Lister P, Edmunds A. *Arch Dis Child* 1999; **81**: 163. **6.** Chua HL, *Et Al. Eur Respir J* 1994; **7**: 2185–91.

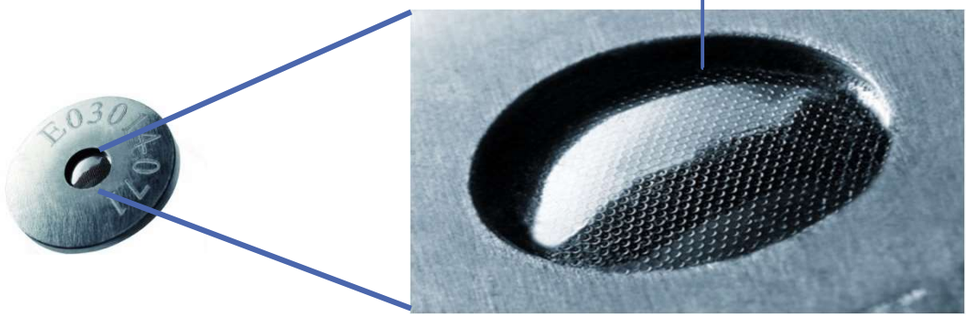
Способ доставки лекарственного препарата и сравнение эффективности



Dulfano MJ, Glass P. *Ann Allergy* 1976; **37**: 357–66.

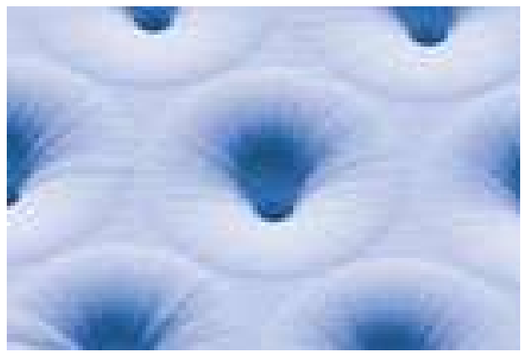
Небулайзеры с вибрирующей мембраной (mesh): технология

Технология вибрирующей мембраны



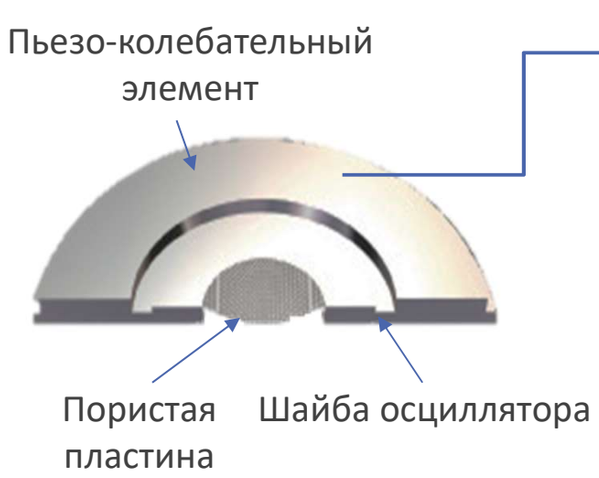
Центральная пористая пластина диаметром всего 5 мм

Перфорированная 1000 прецизионных отверстий



Вибрирующая пористая пластина

Поперечное сечение пластины

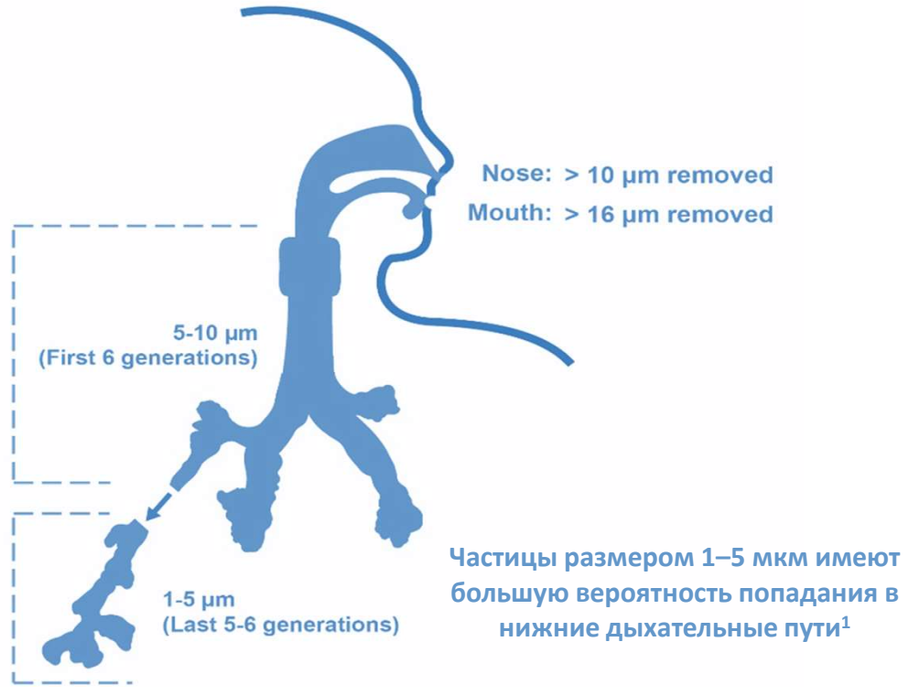


Пьезокольцо вибрирует диафрагменной пластиной 128000 раз в секунду.

Создает микронасос, который образует мелкодисперсный аэрозоль из капель постоянного размера

Преимущества технологии вибрирующей мембраны

- Оптимальный размер частиц для высокой депозиции в легких
- Минимизирует капли в цепи
- Создается аэрозоль с низкой скоростью
- Поддерживает целостность препарата
- Нет тепла



Технология вибрирующей мембраны производит частицы аэрозоля размером 1–5 мкм, что оптимально для депозиции в легких.

MMAD, Mass Median Aerodynamic Diameter

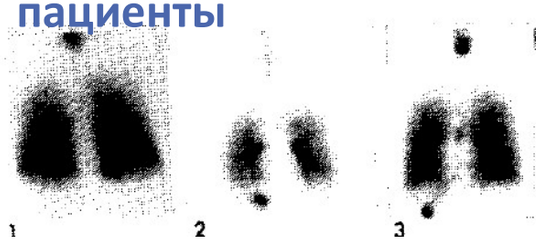
1. Gardenhire. Rau's Respiratory Care Pharmacology 2016

Ингаляционная терапия пациентов на механической вентиляции

Ингаляционная терапия во время ИВЛ

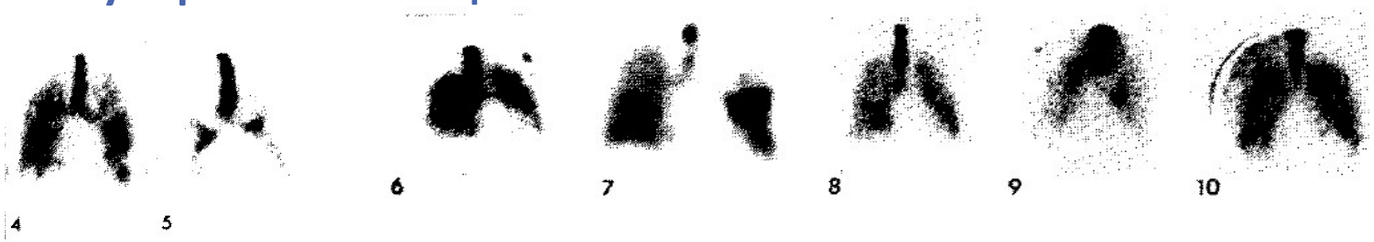
Традиционные струйные небулайзеры (СН) при механической вентиляции (МВ)

Неинтубированные пациенты



	Intubated Subjects	Nonintubated Subjects
Administered radioactivity	5.75 ± 1.3 mCi	6.53 ± 0.4 mCi
Percent of administered radioactivity in:		
Trachea (includes portion of endotracheal tube in intubated patients)	1.6 ± 1.1%[a]	0.3 ± 0.1%[a]
Lung parenchyma	2.9 ± 0.7%[b]	11.9 ± 2.2%[b]
Stomach	—	7.3 ± 2.05%
Oral cavity	—	15.0 ± 13%
Nebulizer circuitry	—	65.5 ± 16%

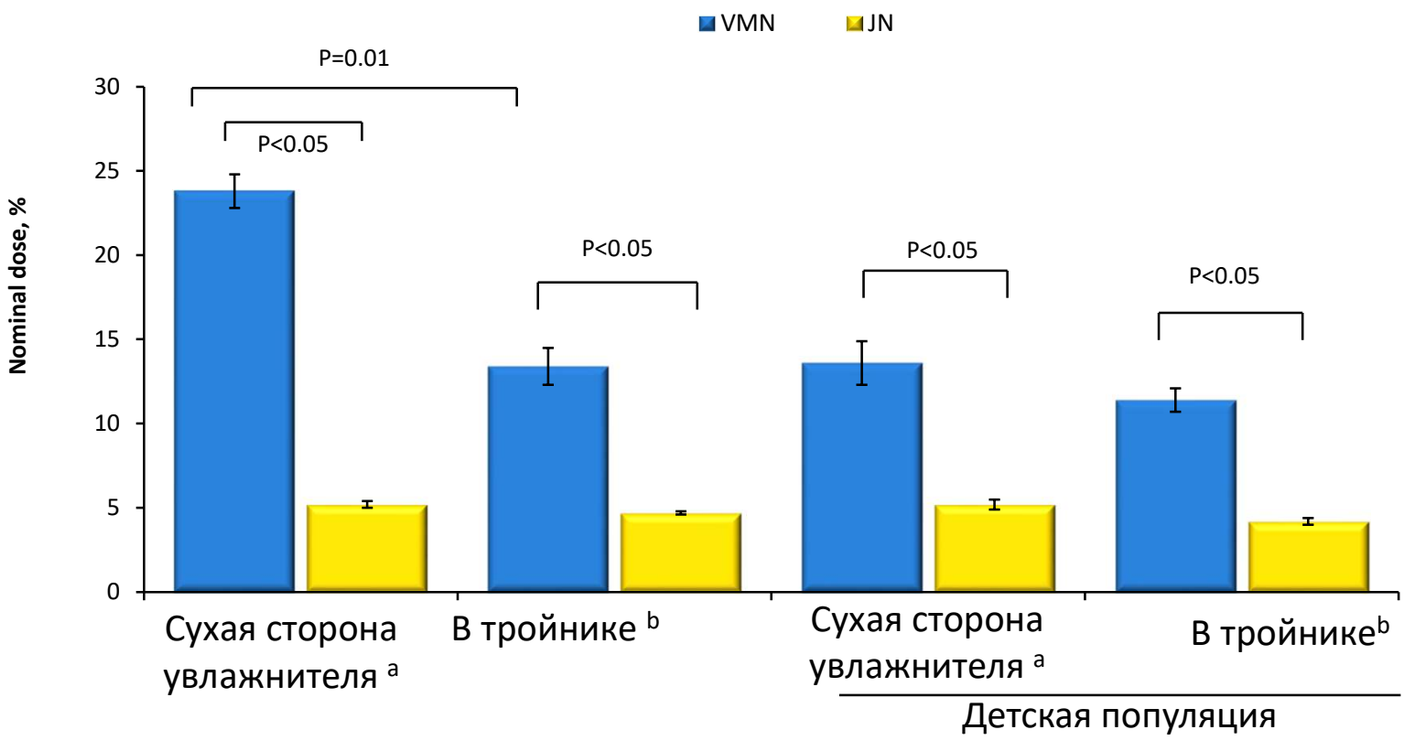
Интубированные пациенты



Депозиция при использовании СН во время МВ всегда была проблемой
3% доставленной для интубированных пациентов по сравнению с 12% для неинтубированных пациентов

MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985; **13**: 81–84.

МЕШ небулайзер (ВМН) и струйный небулайзер (СН) во время механической вентиляции



Доставка лекарственного средства была значительно лучше при использовании увлажнителя с ВМН, тогда как размещение не имело большого значения для СН.

ВМН технология доставляла больше лекарственного средства при размещении на сухой стороне увлажнителя по сравнению с тройником в модели механической вентиляции (p <0,05)

a. The JN was placed close to ventilator and prior to heated humidifier, and Aerogen® Solo was placed at humidifier inlet; Results shown are for 2/L min bias flow .
b. The JN was placed 15cm from the Wye and the Aerogen Solo was attached between the Wye and the circuit.

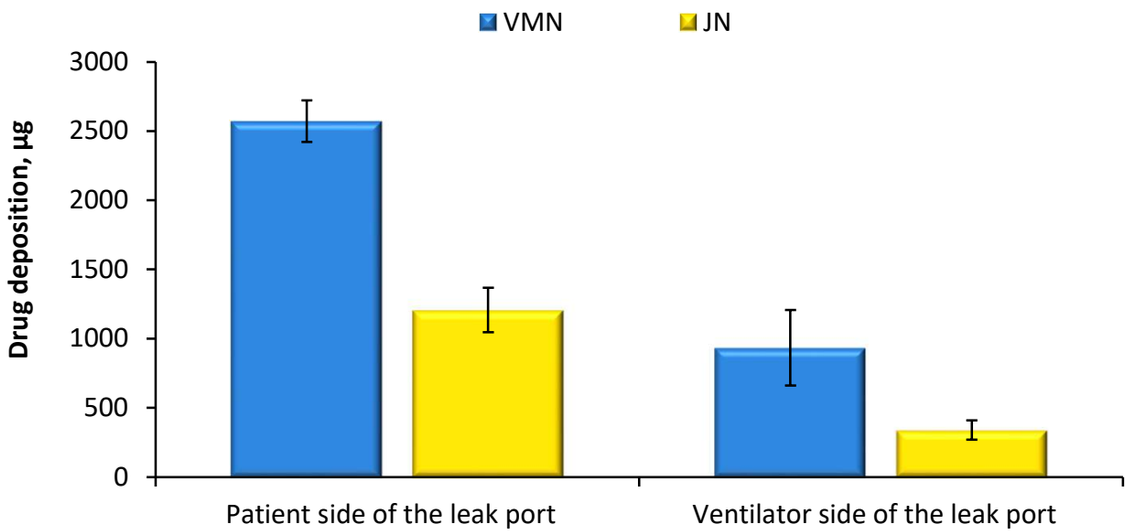
Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010; **55**: 845–851.

Ингаляционная терапия пациентов на НВЛ

Мембранные небулайзеры (Aerogen, NIVO/Pro-X) для аэрозольной терапии во время НВЛ

МЕШ небулайзер доставляет больше препарата, чем струйный небулайзер независимо от расположения на взрослой модели пациента с ХОБЛ И НВЛ

Доставка препарата была выше в том случае, когда МЕШ небулайзер был помещён у порта сброса на стороне пациента vs на стороне вентилятора



Дизайн исследования

Субъект/ модель:

Взрослые с ХОБЛ и НВЛ

Лечение: 2,5 мг/мл сульфата тербуталина с доставкой с помощью МЕШ небулайзера и струйного небулайзера

Цель: определить влияние на легочную доставку аэрозольного препарата месторасположения в контуре вентилятора устройства для небулизации аэрозоля

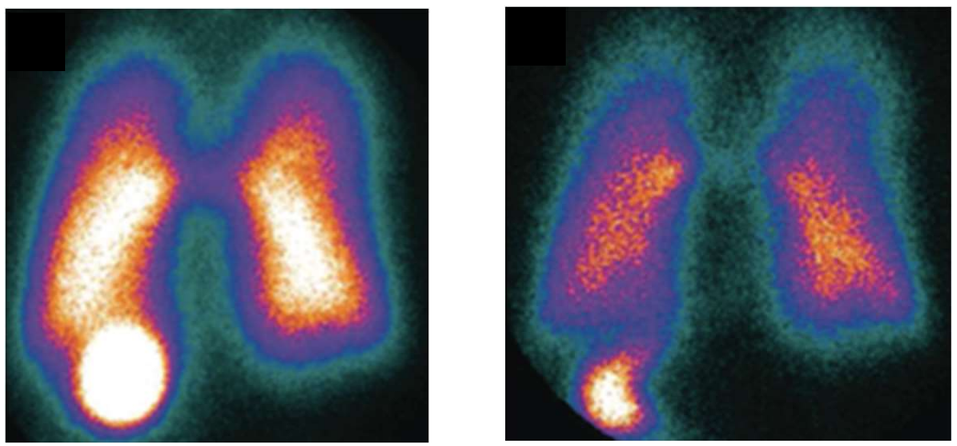
МЕШ небулайзер обеспечивает большую депозицию препарата, чем струйный небулайзер в обоих расположениях

COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NIV, Non-invasive Ventilation; JN, Jet Nebuliser

Abdelrahim *et al. J Pharm Pharmacol* 2010

МЕШ небулайзер доставляет больше препарата в дыхательные пути, чем струйный небулайзер во время НВЛ у здоровых

Во время НВЛ МЕШ небулайзер в сравнении со струйным небулайзером доставляет в дыхательные пути в 3 раза и более препарата с радиоактивной меткой



Сцинтиграфические изображения выполненные во время НВЛ с применение МЕШ небулайзера (А) и

Дизайн исследования

Субъекты/модель: Поперечное клиническое исследование с включением 10 здоровых добровольцев

Лечение: 99mTc-DTPA (25 mCi/3 ml) доставлялся с помощью МЕШ неблайзера или струйного небулайзера

Цель: Сравнение депозиции радиоаэрозоля в легких и экстрапульмонарных отделах при использовании МЕШ небулайзера и струйного небулайзера

Остаточной объем препарата был значительно (p=0.005) ниже в МЕШ небулайзере, чем в струйном небулайзере

99mtc-dtpa, Technetium-99m Diethylenetriaminepentaacetic Acid; NIV, Non-invasive Ventilation; JN, Jet Nebuliser

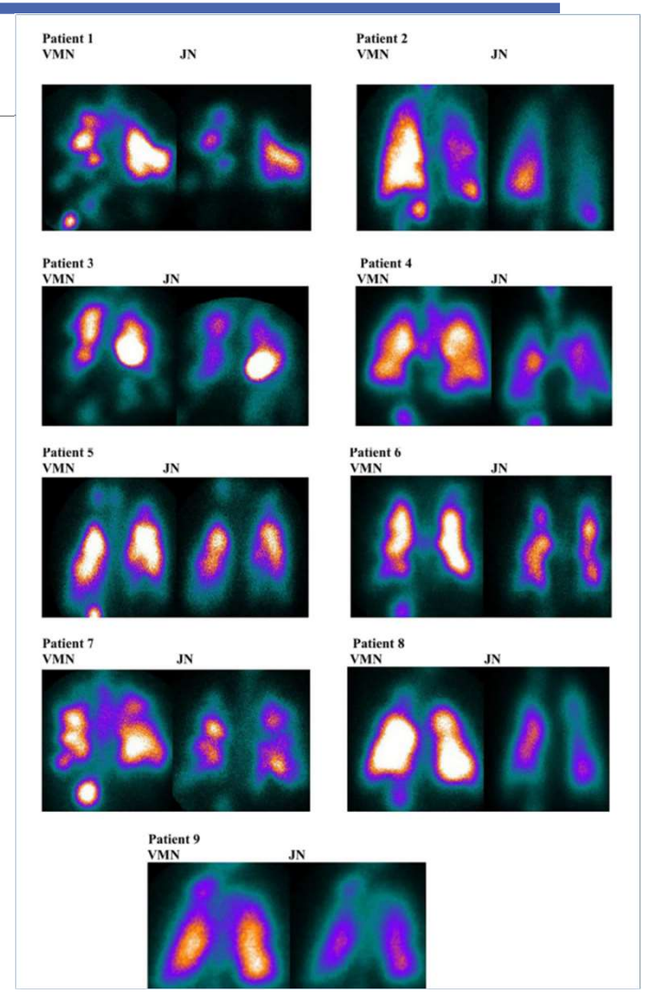
Galindo-Filho VC, et al. Respir Care 2015; 60: 1238–46

НВЛ у пациентов с ХОБЛ: сравнение между МЕШ небулайзером и СН

- 9 пациентов со стабильным среднетяжелым и тяжелым ХОБЛ
- Перекрестное исследование: МЕШ или СН
- НВЛ: 12 / 5 см H2O
- Ороназальная маска

Deposition (%)	3.14± 1.71	12.05 ± 2.96	0.008

Технология вибрирующей мембраны обеспечивает доставку в дыхательные пути почти в 4 раза больше препарата в сравнении со струйным небулайзером при проведении НВЛ у пациентов с ХОБЛ

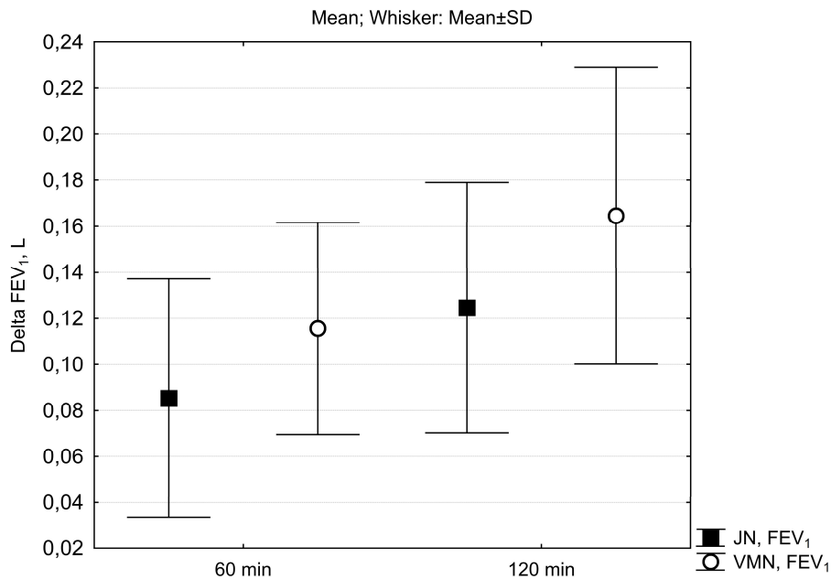


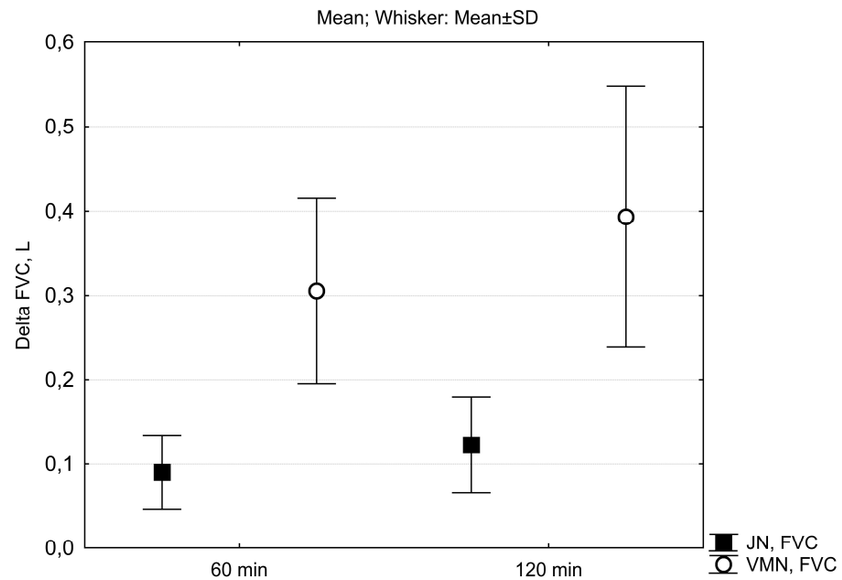
Клинические исходы при ХОБЛ: сравнение между МЕШ небулайзером и СН при проведении НВЛ

- Проспективное рандомизированное перекрестное исследование (n=30) пациентов со стабильной ХОБЛ (после выхода обострения)

- Пациенты были выборочно распределены на две лечебные группы, каждая из которых получала сальбутамол (2.5 mg):
  - МЕШ небулайзер vs СН при проведении НВЛ с односторонним контуром располагался между портом сброса и невентилируемой ороназальной маской

Клинические исходы при ХОБЛ: сравнение между МЕШ небулайзером и СН при проведении НВЛ



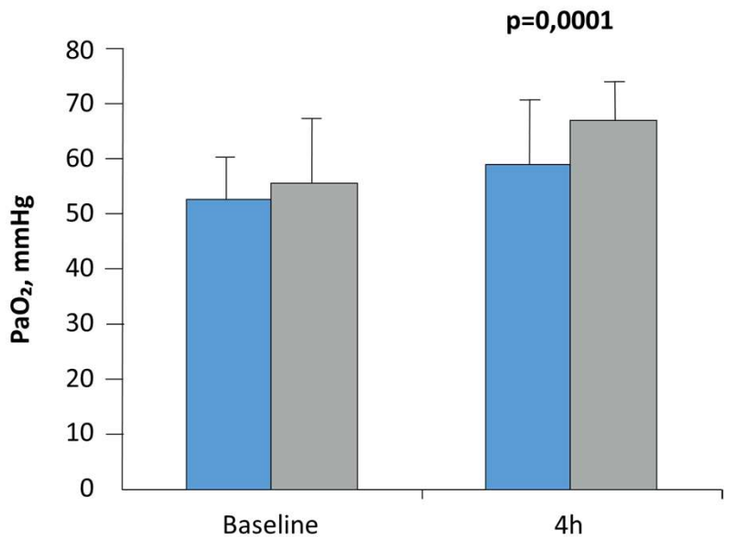


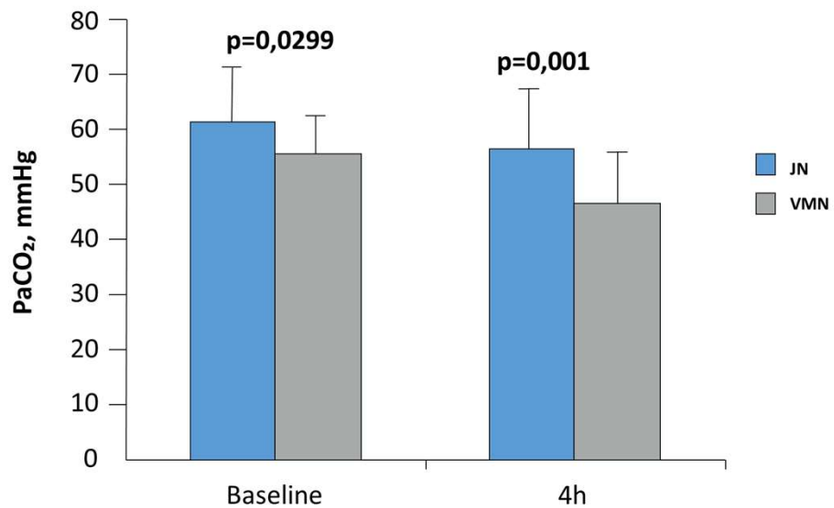
Клинические исходы при ХОБЛ: сравнение между МЕШ небулайзером и СН при проведении НВЛ

Проспективное рандомизированное перекрестное исследование (n=30) пациентов со стабильной ХОБЛ (после выхода обострения)

Пациенты были выборочно распределены на две лечебные группы, каждая из которых получала сальбутамол (2.5 mg):

- МЕШ небулайзер vs СН при проведении двухуровневой вентиляции с односторонним контуром располагался между портом сброса и невентилируемой ороназальной маской



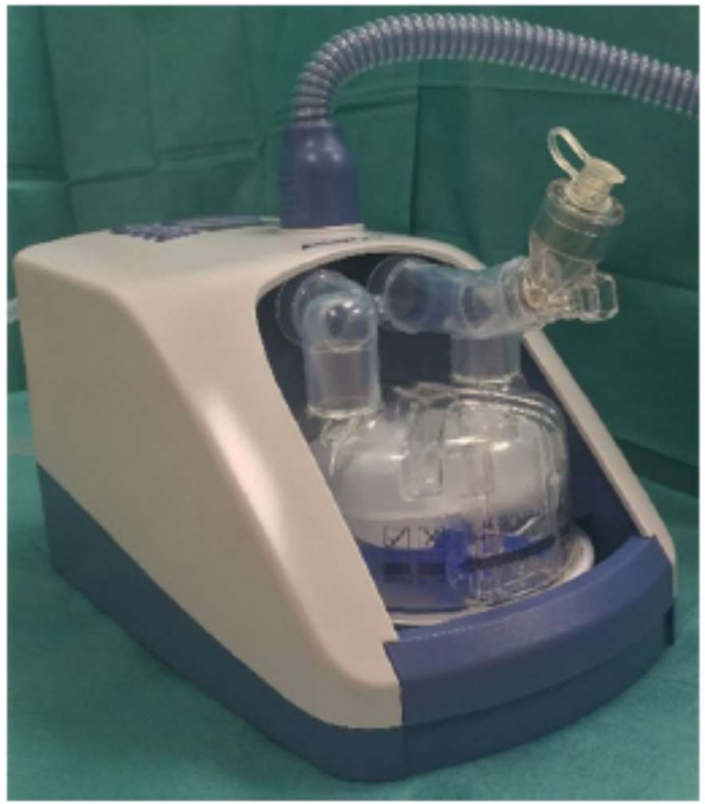


В обоих группах было улучшение по параметру PaCO2, но в случае применения МЕШ небулайзера эти изменения были значительно более выраженными

Avdeev S, et al. Poster ERS 2017; 50: PA1894

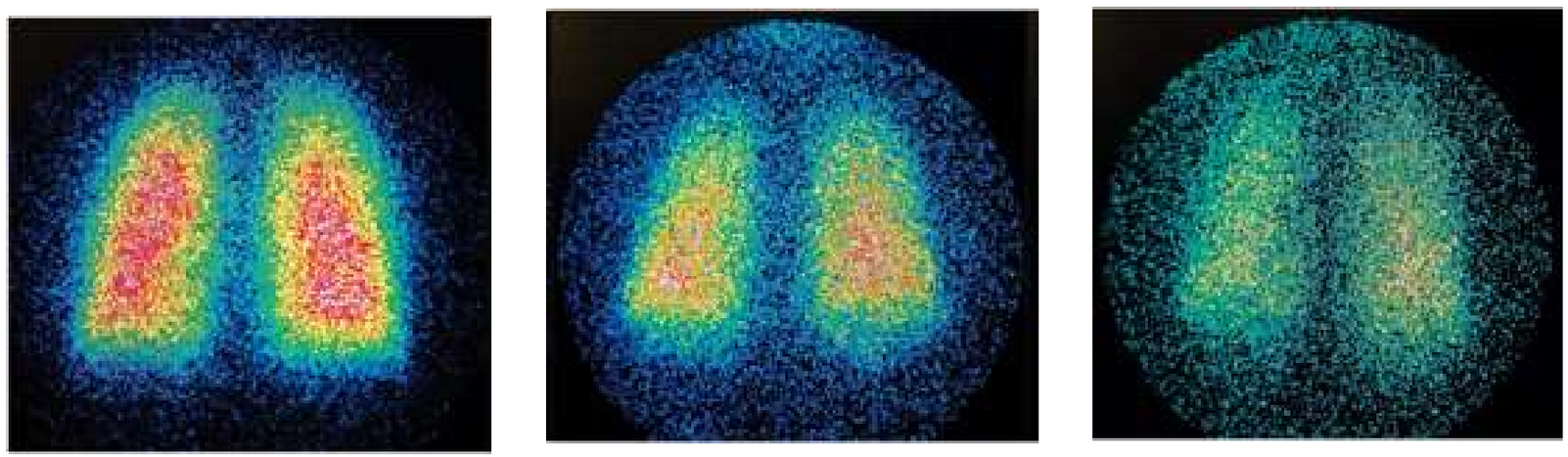
Ингаляционная терапия при высокопоточной назальной оксигенации с помощью канюли

Мембранные небулайзеры (Aerogen) для аэрозольной терапии во время HFNC



Reminiac et al. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: a randomized cross-over study. Ann. Intensive Care (2018) 8:128 https://doi.org/10.1186/s13613-018-0473-8

Mesh-небулайзеры и ВПНОК: здоровые взрослые



Скорость потока	10 л/мин	30 л/мин	50 л/мин
Легкое %	11.8 ± 4.9	3.76 ± 1.36*	2.23 ± 0.81*

*p<0.05 против 10 л/мин

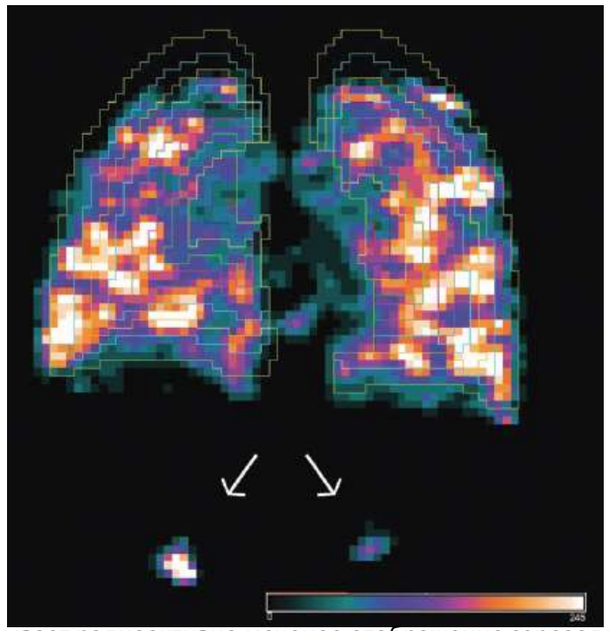
Сцинтиграфическая и количественная легочная депозиция в условиях нагрева при различных скоростях потока

- Вибрирующая мембрана обеспечила более выраженную легочную депозицию на низких скоростях потока

Alcoforado L, Ari A, De Melo Barcelar J, Brandao SS, Fink JB, Dornelas De Andrade A. Comparison of Aerosol Deposition with Heated and Unheated High Flow Nasal Cannula (HFNC) in Healthy Adults. *Poster Present ATS* 2016.

ВПНОК: Mesh-небулайзеры vs СН у 6 здоровых взрослых

- Доставка радиационно меченного аэрозоля, сравнивая МЕШ небулайзера и СН через ВПНОК, у 6 здоровых взрослых на скорости потока 30 л/мин
- Оба небулайзера находятся с сухой стороны увлажнителя
- Легочная депозиция: 3.6% и 1% от номинальной дозы с МЕШ небулайзером и СН соответственно ($p < 0.05$)



Изображение показывает радиоактивно меченое отображение аэрозоля, введенного с помощью МЕШ небулайзера здоровому субъекту

- МЕШ небулайзер обеспечивает более значимую доставку аэрозоля в сравнении со СН при ВПНОК на скорости 30 л/мин
- Более высокий остаточный объем оставался у СН 45% против 2.6 % у МЕШ небулайзера

Dugernier J, Dugernier J, Hesse M, Jumetz T, Bialais E, Roeseler J, Depoortere V *et al.* Aerosol Delivery With Two Nebulizers Through High-flow Nasal Cannula: A Randomized Cross-over Single-photon Emission Computed Tomography-computed Tomography Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; **30**: 349–358.Al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017; 30(5): 349–58

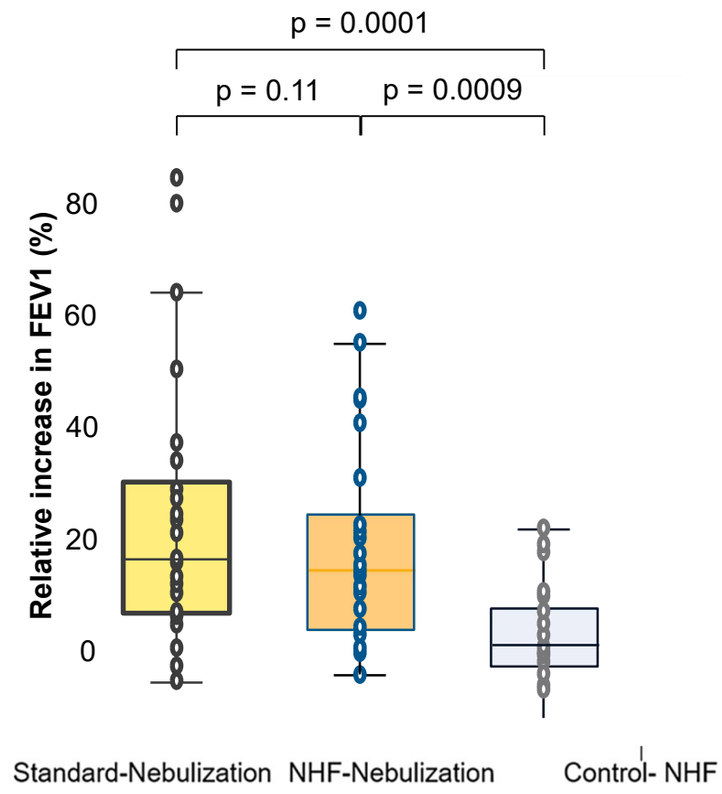
Бронходилатация во время ВПКТ: рандомизированное перекрестное исследование

•25 пациентов с документально подтвержденной обратимой обструкцией ДП получали 2,5 мг сальбутамола с помощью:

- Стандартное применение небулайзера (СН с маской)
- **ВПКТ + Распыление МЕШ небулайзером в катетер ВПНОК (с помощью адаптера для небулайзера) при 30 л / мин**
- Только ВПНОК при 30 л / мин [контроль]

Первичная конечная точка: изменение ОФВ1 после доставки аэрозоля.

Доставка сальбутамола с МЕШ небулайзером во время ВПНОК индуцирует аналогичную бронходилатация в сравнении со СН с маской. Сам по себе ВПКТ может вызвать небольшое, но значимое расширение бронхов.



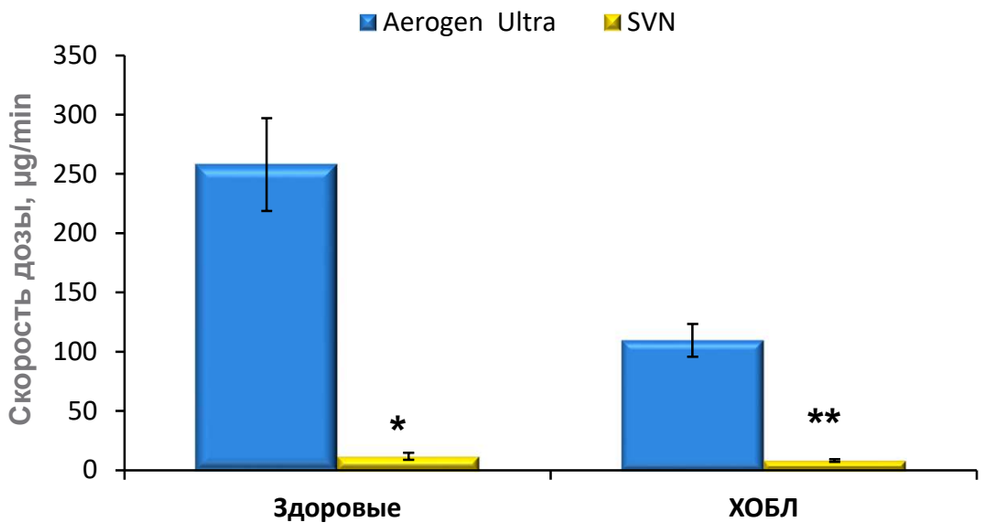
Reminiac et al. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: a randomized cross-over study. Ann. Intensive Care (2018) 8:128 https://doi.org/10.1186/s13613-018-0473-8

Ингаляционная терапия у пациентов без респираторной поддержки

ВМН у спонтанно дышащих пациентов

ВМН был более эффективным, чем СН в модели спонтанного дыхания у взрослых

ВМН доставил почти в 8 раз большую дозу препарата в легкие по сравнению с СН



Дизайн исследования

Модель: модели спонтанного дыхания у здоровых взрослых и больных ХОБЛ

Лечение: 4 мг сальбутамола (2 мг / мл) доставляется через ВМН с помощью маски для лица с клапанами или СН с открытой лицевой маской.

Цель: сравнить дозу и скорость доставки лекарств двух устройств для доставки аэрозолей в модели дыхания, имитирующей нормального пациента и одного, испытывающего обострение ХОБЛ.

ВМН доставил значительно больше лекарств и почти вдвое быстрее обычного СН

*P=0.008; **P=0.005; Both P Values *Vs* VMN.
COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Jn, Jet Nebuliser
Hickin e*t al.* Poster At The College Of Emergency Medicine Clinical Excellence Conference 2014

Введение бронходилататора с помощью небулайзера с вибрирующей мембраной (ВМН) и стандартного струйного небулайзера (СН) в отделении неотложной помощи

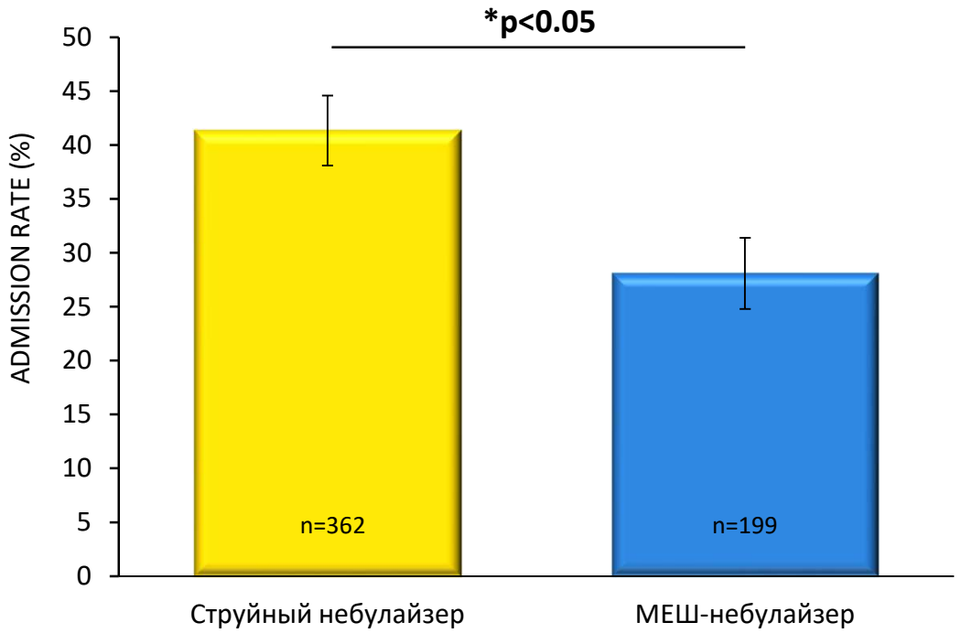
Дизайн исследования

- Сравнение ВМН или традиционного струйного небулайзера (стандарт терапии)
- Отделение неотложной помощи больницы Святого Иоанна, Детройт, США
- Все возрастные группы пролечены
- Рассмотрено 1594 карт (715 ВМН и 879 СН)

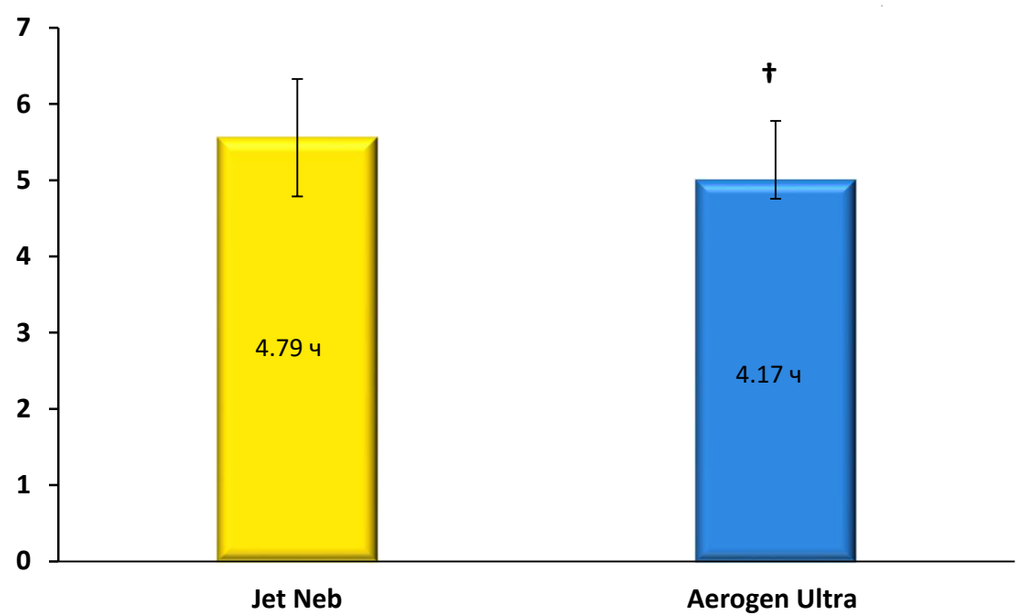
- Цели исследования: Влияет ли тип устройства для доставки аэрозоля на:
- Тарифы приема в отделение неотложной помощи
- Время в отделение неотложной помощи
- Общая доза сальбутамола

Dunne RB, Shortt S. *Am J Emerg Med* 2018; **4**: 641–646.

МЕШ небулайзер ассоциирован с лучшими исходами



Уровень госпитализации в отделении неотложной помощи на 32% меньше с ВМН, чем с традиционным СН



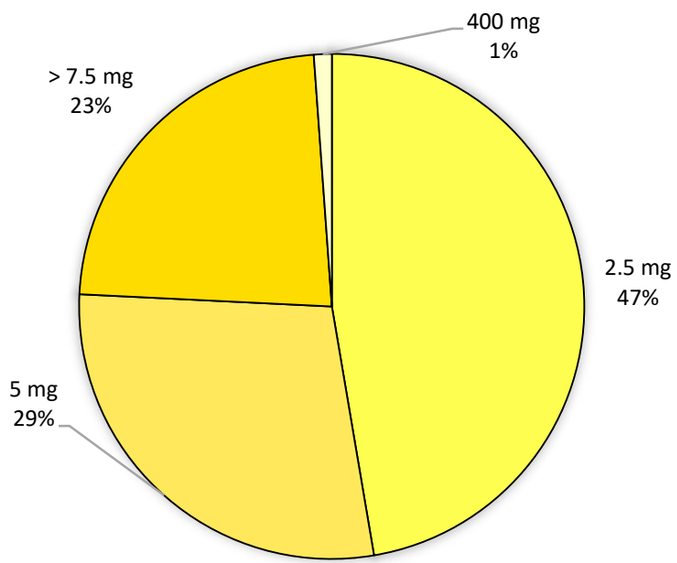
37-минутное среднее снижение (13%) среднего пребывания в стационаре на пациента с ВМН по сравнению с СН

Dunne RB, Shortt S. *Am J Emerg Med* 2018; **4**: 641–646.

95% CI = 0.25 hours to 0.77 hours
Mann-Whitney test and CI: Significance at †p=0.0001

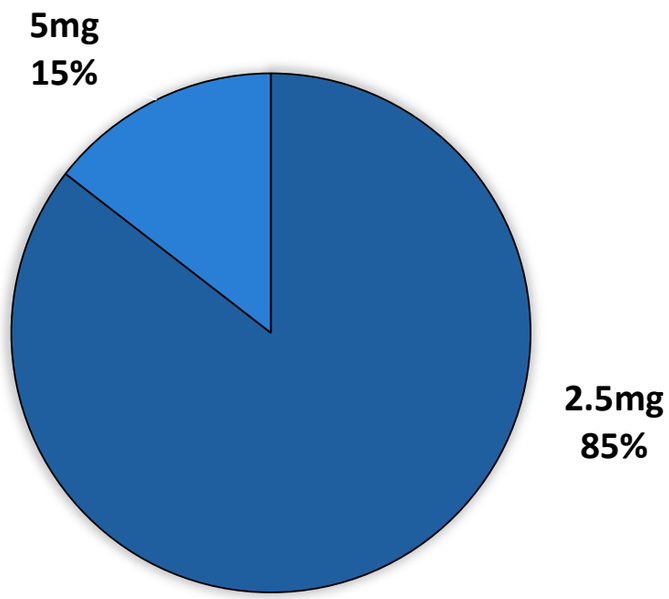
Требуемая доза сальбутамола

СН



p<0.001

ВМН



Дозировка сальбутамола значительно ниже с МЕШ-небулайзером (ВМН)

Dunne RB, Shortt S. Am J Emerg Med 2018; 4: 641–646.

Использование ВМН амбулаторными пациентами с обострением ХОБЛ: клинические результаты

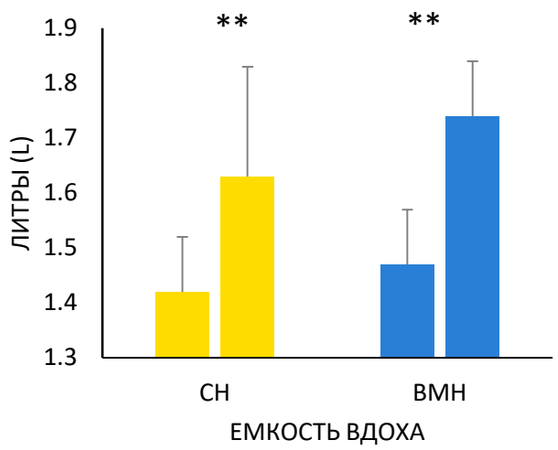
- Обострение ХОБЛ в течение недели после поступления
- 32 пациента рандомизированы в:
- СН с открытой маской
- ВМН с мундштуком
- Лечение 2,5 мг сальбутамола и 0,5 мг ипратропия бромида (разовая доза)
- Функциональный тест легких, выполняемый на исходном уровне (утром до приема препарата) и через 1 час после лечения

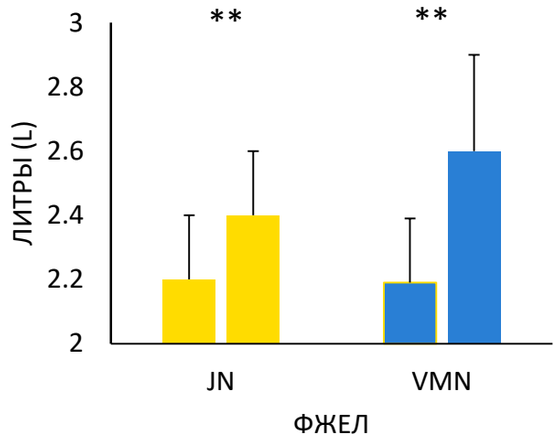
Cushen B, et al. Respiratory Medicine. 2016;119:55-62

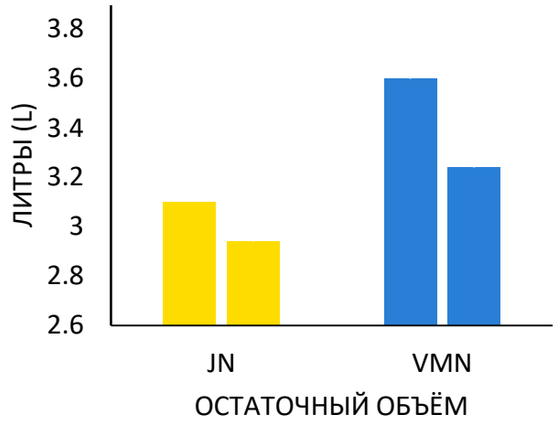
Результаты

Первичная точка: емкость вдоха изменилась в большей степени в группе BMH, но не была статистически значимой.

Группа Ultra имела статистически значимое улучшение ФЖЕЛ по сравнению с группой CH.







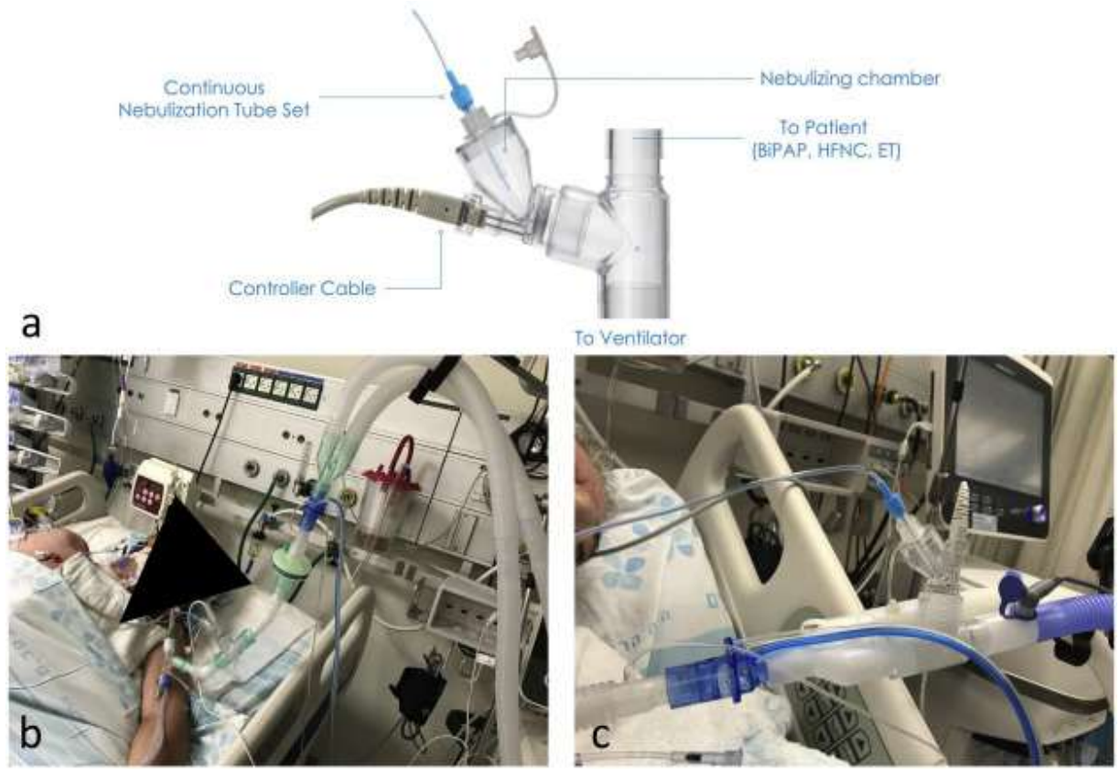
Ингаляционная терапия в период COVID-19

Безопасное лечение бронходилататорами у пациентов с COVID-19 на ИВЛ: опыт единого центра

- Сообщается об использовании непрерывной ингаляции Aerogen Solo у пациентов с COVID-19, страдающих ХОБЛ и астмой, на инвазивной и неинвазивной вентиляции

- Авторы заявили, что эта закрытая система требует минимального обслуживания персонала и не требует размыкания цепи, что снижает рабочую нагрузку и повышает безопасность.

- Это первый отчет о безопасном и эффективном применении бронходилататоров пациентам, находящимся на ИВЛ.



Miller A, Epstein D. Safe Bronchodilator Treatment In Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Single Center Experience. J. Crit. Care. 2020; **58**: 56–57

Консенсус экспертов по респираторной терапии в связи с новой коронавирусной инфекцией у тяжелых и критических пациентов

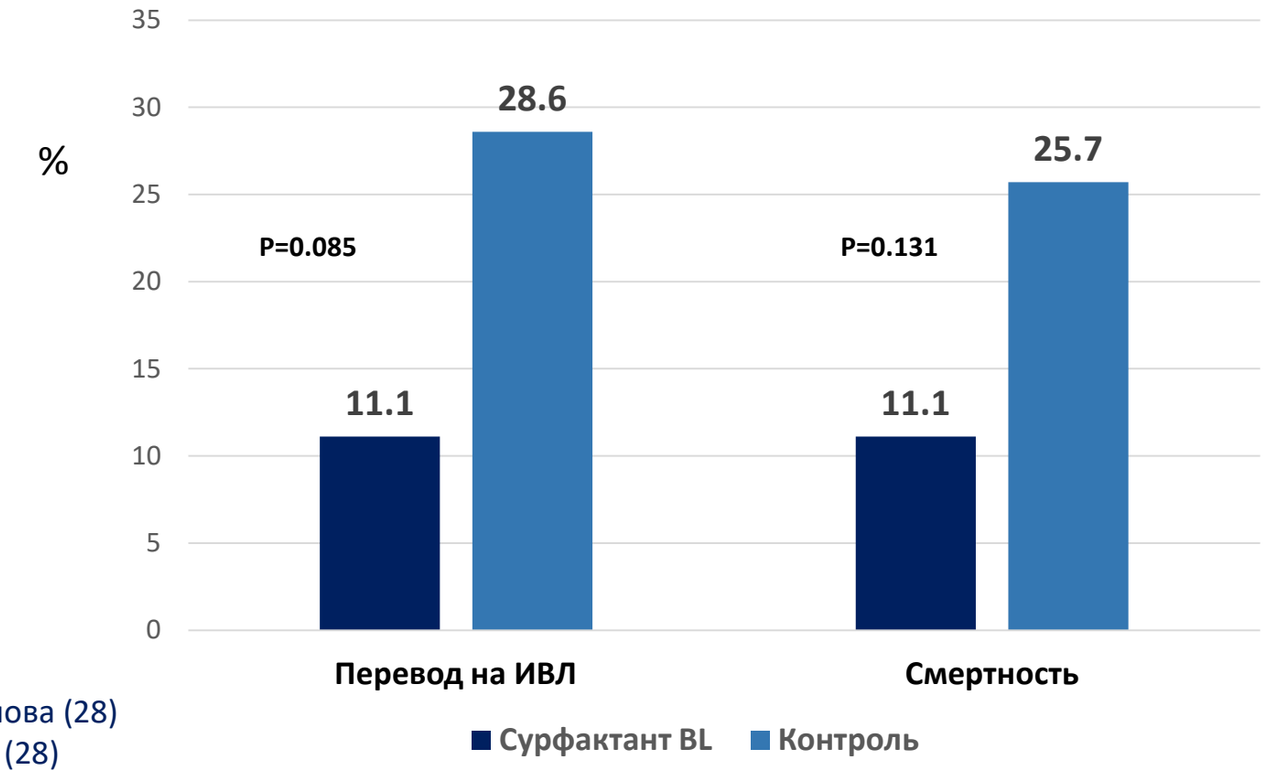
- Консенсус китайских экспертов относительно снижения передачи вируса во время лечения респираторных заболеваний у пациентов, инфицированных COVID-19
- Пациентам с COVID-19 на ИВЛ, которым требуется ингаляционная терапия, рекомендуется использовать небулайзер с вибрирующей мембраной.
- Дополнительный фильтр, устанавливаемый на выходном отверстии вентилятора во время распыления
- Небулайзер с вибрирующей мембраной должен быть расположен на сухой стороне увлажнителя.

Respiratory Care Committee Of Chinese Thoracic Society. [Expert Consensus On Preventing Nosocomial Transmission During Respiratory Care For Critically Ill Patients Infected By 2019 Novel Coronavirus Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* **17**, E020 (2020)

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии

А. Е. БАУТИН[1], С. Н. АВДЕЕВ[2], А. А. СЕЙЛИЕВ[3], М. В. ШВЕЧКОВА[4], З. М. МЕРЖОЕВА[2], Н. В. ТРУШЕНКО[2], А. П. СЕМЕНОВ[1], К. Б. ЛАПШИН[1], О. А. РОЗЕНБЕРГ[3]

Пациенты, получавшие О2-терапию



122 пациента
1-й МГМУ им. И.М. Сеченова (28)
НМИЦ им. В.А. Алмазова (28)

Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. и кол. Туберк Бол Легких 2020; 98(9)

Заключение

Общие выводы исследований ВМН

- Эффективная доставка ингаляционных лекарств во время всей вентиляции легких в больнице, включая пациентов со спонтанным дыханием
- Оптимальная депозиция в легких при всей вентиляционной поддержке
- Улучшение функции легких у пациентов на ИВЛ и без интубации
- В отделении неотложной помощи можно увидеть рентабельность в отношении сокращения продолжительности пребывания и количества поступающих.

СПАСИБО!