

AEROZOLOTERAPIA

na oddziale Intensywnej Terapii Noworodka

PLAN PREZENTACJI

1. Podstawowe pojęcia
2. Urządzenia
3. Zastosowanie w leczeniu
4. Praktyczne wskazówki
5. Podsumowanie

DLACZEGO LECZENIE WZIEWNE?

Bardzo cienki nabłonek
pęcherzyków płucnych
(0,6- 1 μm bariera krew
/ powietrze)

Duża powierzchnia dla
absorpcji leku
ok. 3-5 m² (ok 150 mln)

AEROZOLOTERAPIA

Mniej układowych
objawów ubocznych

Miejscowe działanie leku

PODSTAWOWE POJĘCIA

AEROZOLOTERAPIA

Jest to metoda dostarczania leku do dróg oddechowych pacjenta pod postacią aerozolu – czyli układu zawieszonych w gazie cząsteczek substancji płynnej lub stałej.

INHALATOR

Urządzenie wytwarzające aerozol

PODSTAWOWE POJĘCIA

Dawka nominalna (*Nominal dose = Nd*) – całkowita ilość leku zlecona do podania pacjentowi.

Dawka emitowana (*Emitted dose = Ed*) – ilość leku opuszczająca inhalator.

Dawka inhalowana/wziewna (*Inhaled dose = Id*) - ilość leku dostępna dla pacjenta zależna od warunków oddechowych (wyznaczana na modelach płuc i dróg oddechowych in vitro)

PODSTAWOWE POJĘCIA

Dawka płucna (*Lung dose = L_d*) – ilość leku dostarczona do płuc pacjenta.

Zależy od kilku czynników:

- Miejsca depozycji leku
- Wielkości usuwania leku z dróg oddechowych
- Miejsca działania leku

Może być określana jako procent dawki: nominalnej, emitowanej lub wziewnej.

SZEGÓŁOWE POJĘCIA

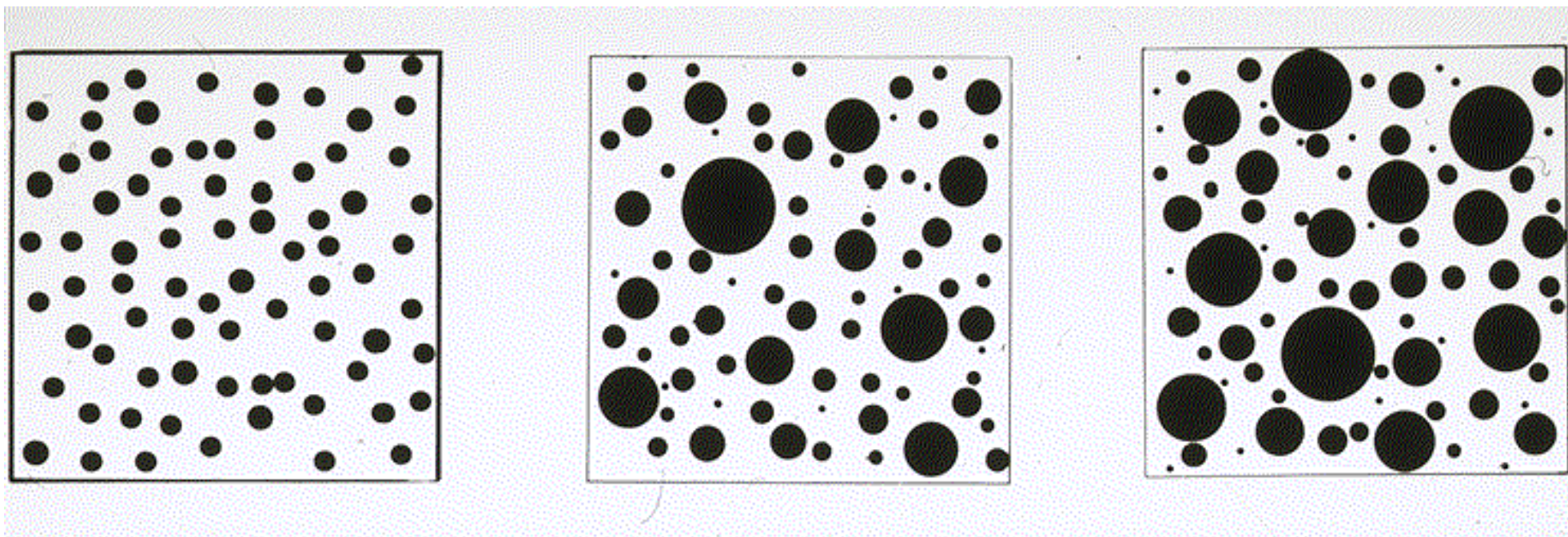
MMAD (*Mass Median Aerodynamic Diameter*) – średnica aerodynamiczna cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego

GSD (*Geometric Standard Deviation*) – geometryczne odchylenie standardowe – miara rozproszenia wielkości cząstek aerozolu

FPF (*Fine Particle Fraction*) – frakcja drobnych cząstek ($< 4,7 \mu\text{m}$)

FPD (*Fine Particle Dose*) – dawka drobnych cząstek ($< 4,7 \mu\text{m}$)

Wielkość cząstki ma znaczenie



GSD 1.1

CMD = 1.0 μm

MMAD = 1.0 μm

GSD 2.0

CMD = 1.0 μm

MMAD = 4.0 μm

GSD 3.0

CMD = 1.0 μm

MMAD = 32.0 μm

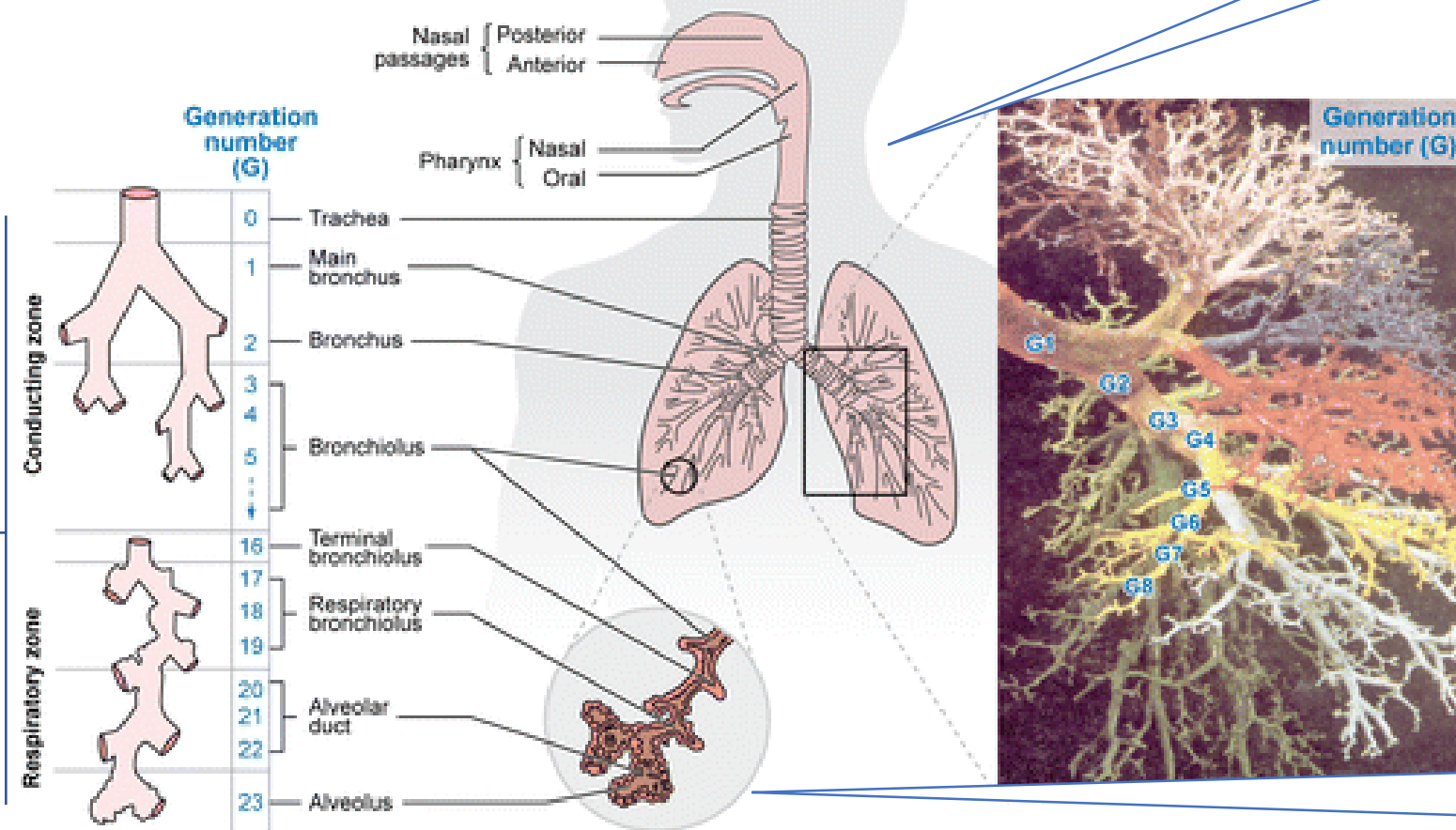
WIELKOŚĆ CZĄSTEK

Wielkość cząstek aerozolu decyduje o miejscu depozycji leku w drogach oddechowych

- do pęcherzyków płucnych wnikają cząsteczki o średnicy 0,5-3 μm ,
- centralne drogi oddechowe – 2-6 μm ,
- jama ustno-gardłowa – >6 μm .

Wielkość cząstki ma znaczenie

Jama ustno-gardłowa
>6 μm



Drogi oddechowe
2-6 μm

Pęcherzyki płucne
0,5-3 μm

INHALATORY

Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (*Metered Dose Inhaler = MDI*) – inhalatory do obsługi ręcznej, które wykorzystują nośnik (*propellant*) w celu dostarczenia leku. MDI składa się z substancji czynnej (roztwór/zawiesina), nośnika oraz zastawki dozującej



INHALATORY

Komora inhalacyjna (*Holding Chamber = HC; spacer*) – zwiększa efektywność inhalacji przy użyciu MDI. Jej właściwości wpływają na wielkość cząstek aerozolu. Rozpylony lek dostaje się do dróg oddechowych pacjenta pod mniejszym ciśnieniem. Komory inhalacyjne mogą być wyposażone w zastawkę jednokierunkową (*VHC*)



INHALATORY

Inhalatory suchego proszku (*Dry Powder Inhaler = DPI*) – urządzenia do obsługi ręcznej, które dostarczają lek pod postacią proszku. Podaż leku zależy od ilości substancji aktywnej oraz aktywnego wdechu pacjenta



NEBULIZATORY

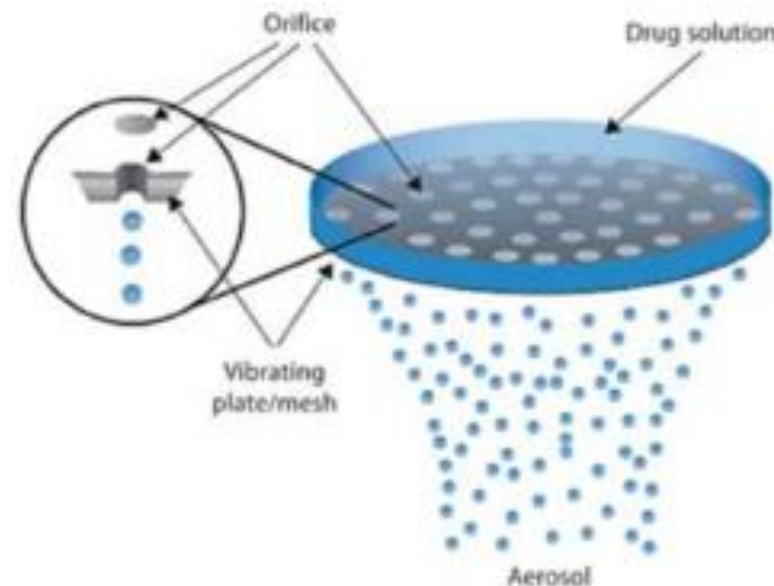
Nebulizatory – urządzenia, które przekształcają lek pod postacią roztworu lub zawiesiny w aerozol

Nebulizatory ultradźwiękowe (*ultrasonic nebulizers*) – cząstki aerozolu powstają przy pomocy fal ultradźwiękowych - energia elektryczna przekształcona przez kryształ piezoelektryczny w fale ultradźwiękowe. Produkują stosunkowo największe cząsteczki w porównaniu z innymi nebulizatorami.

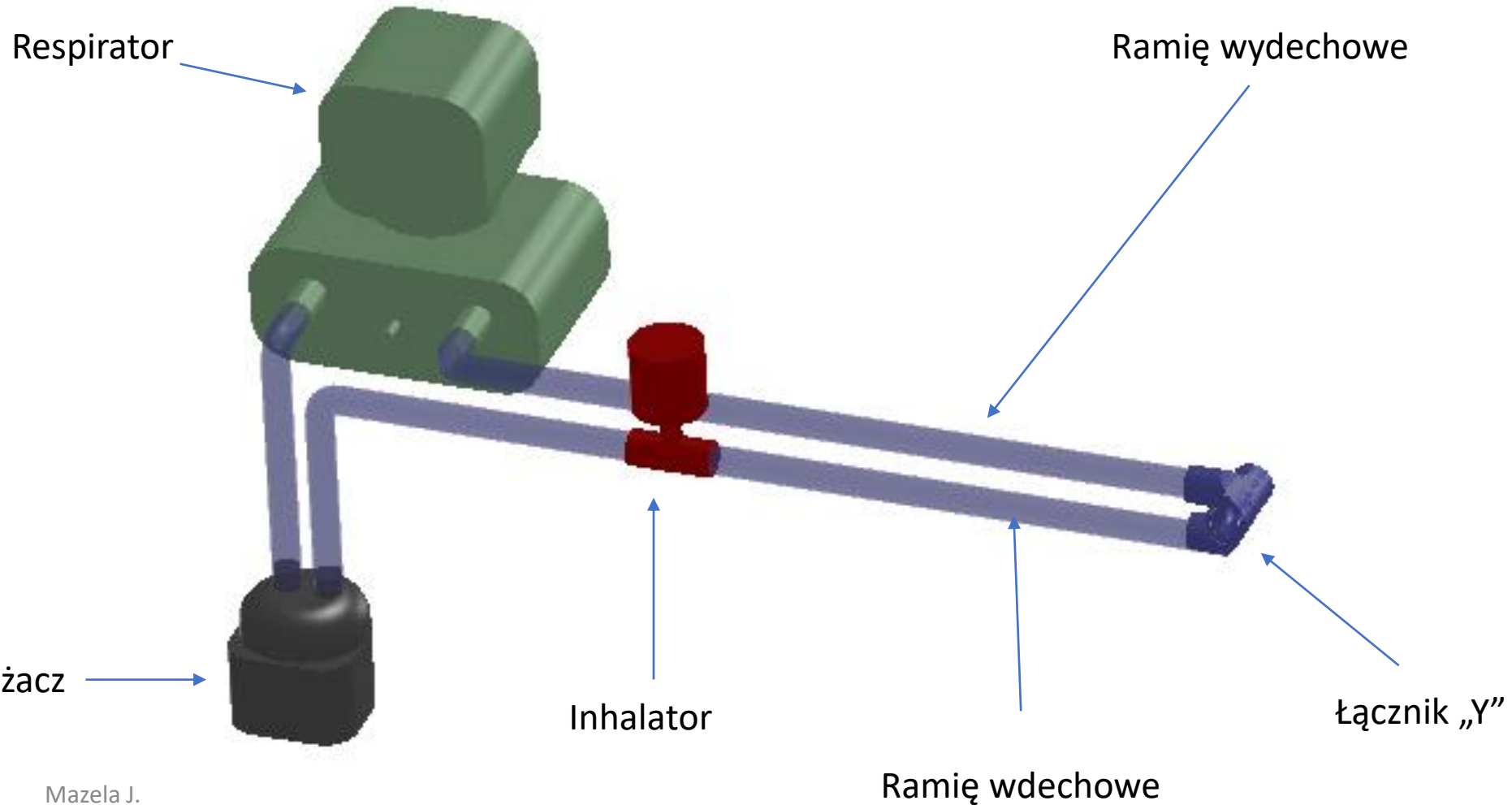
Nebulizatory strumieniowo-pneumatyczne (*jet nebulizers*) – do produkcji aerozolu wykorzystany jest strumień sprężonego gazu (dzięki efektowi Bernoulliego). Powstają małe cząstki aerozolu.

NEBULIZATORY

Nebulizatory membranowe (*vibrating mesh nebulizers*) – cząsteczki aerozolu powstają dzięki wibracji perforowanej membrany. Powstają małe cząsteczki. Bez dodatkowego przepływu gazu w układzie, bardzo mała strata leku podczas generowania aerozolu.



Standardowe umiejscowienie



UMIEJSCOWIENIE INHALATORÓW

INHALATOR MDI + VHC

- Maska + komora inhalacyjna (możliwy dołączony dren z gazami przy masce pacjenta)
- Na ramieniu wdechowym
- Między rurką intubacyjną a łącznikiem „Y”

NEBULIZATOR STRUMIENIOWY

- Na ramieniu wdechowym

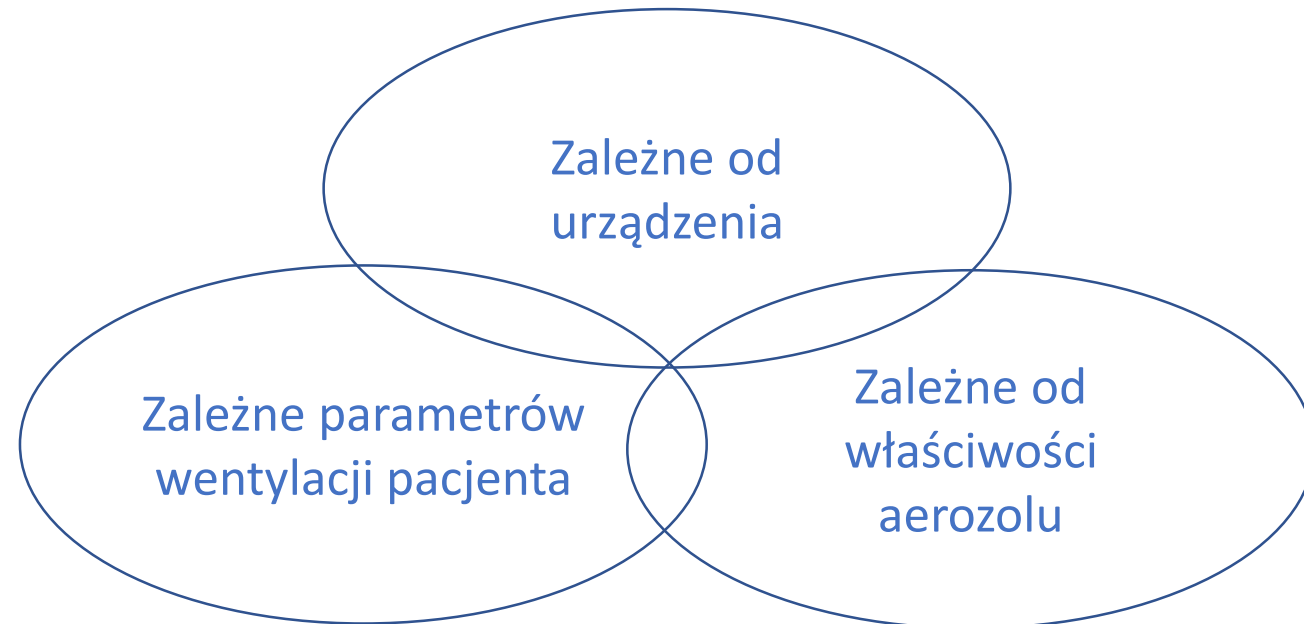
UMIEJSCOWIENIE INHALATORÓW

NEBULIZATOR MEMBRANOWY

- Na ramieniu wdechowym
- Między rurką intubacyjną a łącznikiem „Y”



Czynniki wpływające na podaż aerozolu



Aerozoloterapia wentylowanych pacjentów

- Umieszczenie nebulizatora w układzie oddechowym
- Rodzaj nebulizatora
- Wilgotność mieszaniny oddechowej
- Gęstość gazu nośnikowego
- Czas wdechu
- Nebulizacja ciągła / zsynchronizowana
- Rodzaj wentylacji: ciśnieniowa /objętościowa/CPAP

OGRANICZENIA AEROZOLOTERAPII noworodków

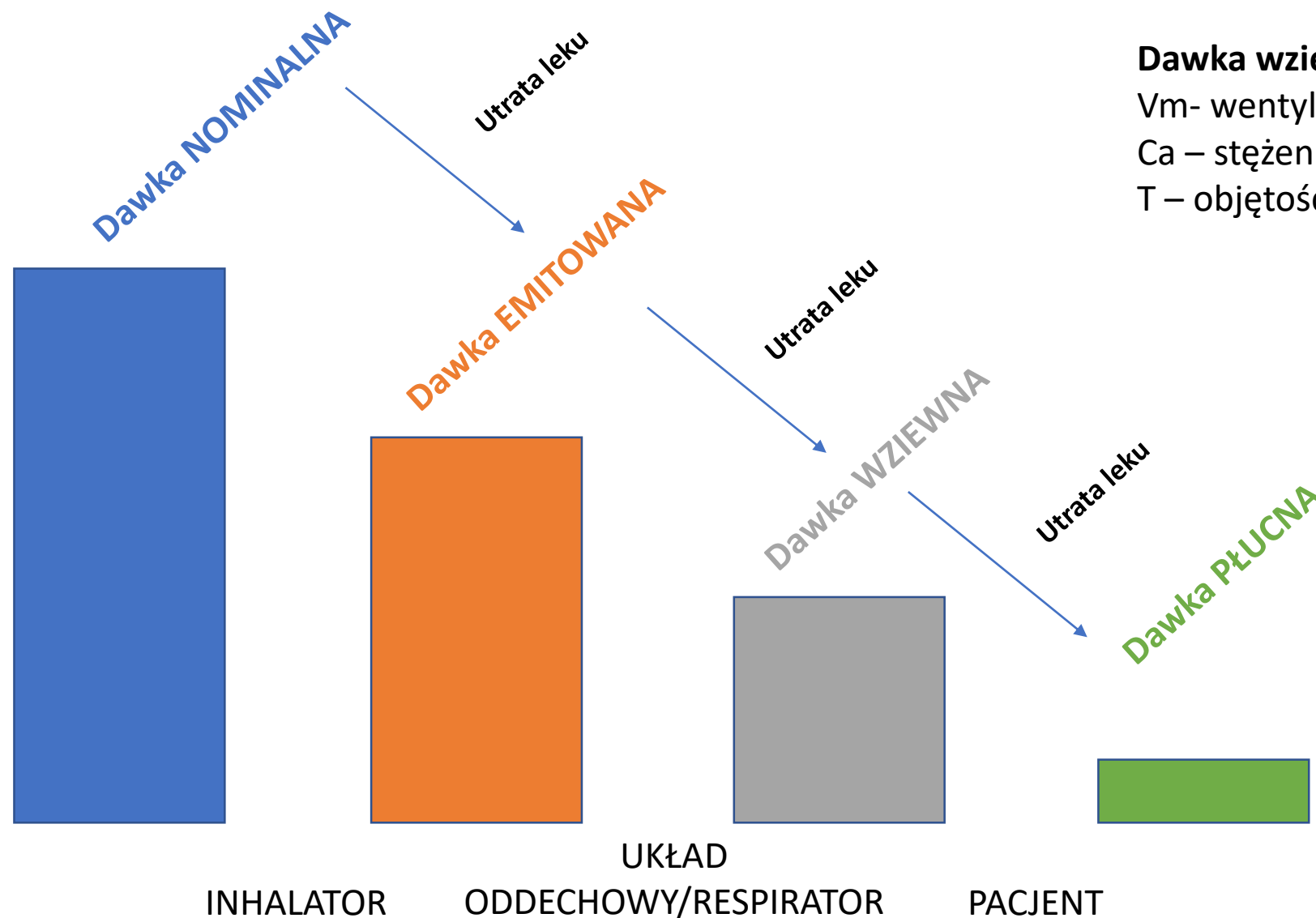
- Płytki oddech - mała objętość oddechowa V_t
- Wysoka częstość oddechów
- Krótki czas wdechu, niekorzystny stosunek czasu wdechu do czasu cyklu oddechowego

$$T_{in}/T_{tot}$$

Np. gdy RR 30/min (0,4s/2s =20%)

- Głównie oddychają przez nos (spontanicznie/went. nieinwazyjna)
- Anatomia dróg oddechowych – mała średnica dróg oddechowych

Efektywność AEROZOLOTERAPII



Dawka wziewna = $V_m \times C_a \times T$

V_m - wentylacja minutowa

C_a - stężenie aerozolu

T - objętość oddechowa

$C_a = E_d / V$

E_d - dawka emitowana

V - przepływ aerozolu

Czynniki wpływające na efektywność aerozoloterapii noworodków wentylowanych ¹

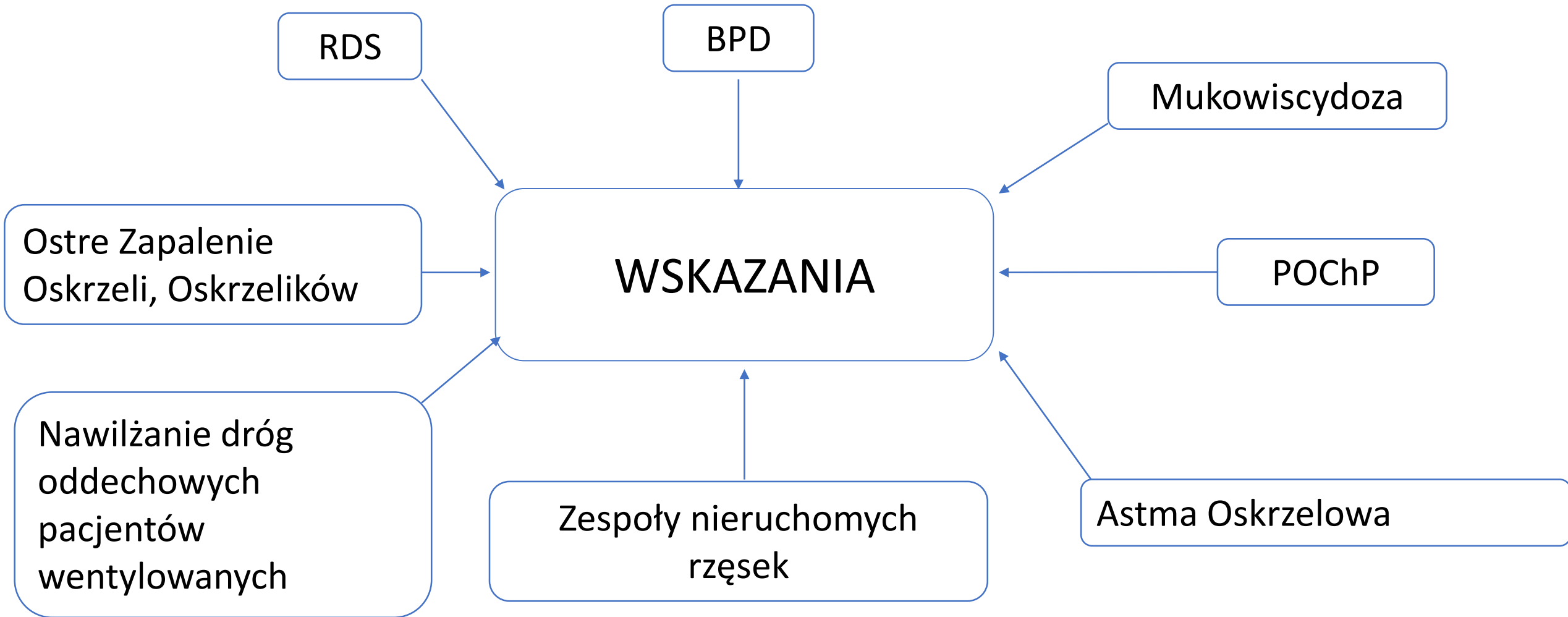
Zależne od parametrów wentylacji		Zależne od urządzenia wytwarzającego aerozol		Zależne od postaci leku	
↑ dawki inhalowanej	↓ dawki inhalowanej	↑ dawki inhalowanej	↓ dawki inhalowanej	↑ dawki inhalowanej	↓ dawki inhalowanej
CPAP	IMV	MMAD= 1-3 μm	MMAD<1 oraz >3μm	Roztwór wodny	Roztwór o wysokiej lepkości
Większa VT	Mniejsza VT	Mała RV	Duża RV	Temp. 36° C	Temp < 36° C
Niższa RR	Wyższa RR	MDI z HC	MDI bez HC		
Dłuższy IT	Krótszy IT	HC z zastawką i powleczona detergentem	HC bez dodatkowej powłoki elektrostatycznej		
Większa śr ET	Mniejsza śr ET	Przepływ aerozolu = PIF	Przepływ aerozolu > lub < od PIF		
Suchy gazy	Nawilżone gazy	Zsynchronizowane uruchamianie/uwalnianie	Niezsynchronizowane uruchamianie/uwalnianie		
Niski przepływ bazowy respiratora	Wysoki przepływ bazowy respiratora				

ZASTOSOWANIE

Wybrane wskazania do aerozoloterapii dolnych dróg oddechowych:

1. Leczenie zaostrzeń przewlekłej choroby płuc – np. BPD
2. Wspomagająca terapia w przebiegu ostrej infekcji dolnych dróg oddechowych – np. RSV
3. Leczenie podtrzymujące w przewlekłej chorobie płuc – np. BPD, astma
4. Profilaktyka w pneumocystowym zapaleniu płuc u wybranych pacjentów
5. Mukowiscydoza, POChP, rozstrzenie oskrzeli, i inne..

ZASTOSOWANIE



PRZECIWWSKAZANIA

1. Ciężka niewydolność krążenia
2. Niewydolność oddechowa NIE związana z obturacją oskrzeli
3. Krwawienie z dróg oddechowych
4. Stwierdzona nietolerancja wybranego leku

LEKI

Sterydy

Surfaktant

W trakcie badań klinicznych (faza 2b)

Sól fizjologiczna,
hipertroniczna

Antybiotyki:
Kolistyna, tobramycyna

Dornaza alfa

(Rekombinowane białko ludzkie w leczeniu mukowiscydozy)

Leki mukolityczne

Leki rozszerzające oskrzela

AEROZOLOTERAPIA

```
graph TD; Sterydy --> A[AEROZOLOTERAPIA]; Surfaktant --> A; S1[Sól fizjologiczna, hipertroniczna] --> A; A1[Antybiotyki: Kolistyna, tobramycyna] --> A; Dornaza_alfa[Dornaza alfa (Rekombinowane białko ludzkie w leczeniu mukowiscydozy)] --> A; L1[Leki mukolityczne] --> A; L2[Leki rozszerzające oskrzela] --> A;
```

AEROZOLE w BPD

1. Leki rozszerzające oskrzela

- Brak dowodów naukowych potwierdzających odległą skuteczność stosowania przewlekłego, rutynowego wziewnych leków rozszerzających oskrzela w **BPD**¹
- Stosowanie beta2mimetyków można rozważyć przy objawach ostrego pogorszenia się stanu klinicznego pacjenta, pod kontrolą parametrów gazometrycznych i efektu klinicznego terapii.² MDI + HC do 48 godzin, następnie stopniowe odstawianie.
- Reaktywny skurcz oskrzeli należy różnicować z bronchomalacją, obrzękiem płuc. Leki te mogą spowodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta z bronchomalacją.

1. Denjean A, Paris-Llado J; Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study.; Eur J Pediatr. 1998;157(11):926.

2. Sosulski R, Abbasi S; Physiologic effects of terbutaline on pulmonary function of infants with bronchopulmonary dysplasia; Pediatr Pulmonol. 1986;2(5):269.

AEROZOLE w BPD

2. Sterydy wziewne

- Nie zaleca się rutynowego stosowania sterydów wziewnych u pacjentów BPD.¹
- Można rozważyć aerozoloterapię sterydami u „starszych” pacjentów wymagających przewlekłe intensywnej terapii wentylacyjnej (np. wentylacja mechaniczna, wysokie stężenia tlenu) i/lub prezentujących znaczącą reaktywność dróg oddechowych.²

1. Committee on Fetus and Newborn; Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants; Pediatrics. 2002;109(2):330.

2. Stark A, Eichenwald E; Postnatal use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia. www.uptodate.com/contents/postnatal-use-of-corticosteroids-in-bronchopulmonary-dysplasia

INHALATORY stosowane w oddziale OITN

	Nebulizator strumieniowy	Nebulizator membranowy	Nebulizator ultradźwiękowy	MDI HC
Podstawowa zasada działania	Sprężony gaz wytwarza strumień produkujący cząsteczki aerozolu	Aerozol powstaje w wyniku drgań perforowanej membrany	Aerozol wytwarzany jest przez fale ultradźwiękowe	Aktywny lek zawieszony jest w nośniku. Po użyciu dozownika zostaje uwolniony do pacjenta pod postacią aerozolu
Przepływ gazu	Aktywny	Pasywny	Pasywny	Pasywny
Umieszczenie w układzie	Ramię wdechowe	Ramię wdechowe lub między łącznikiem „Y”, a rurką intubacyjną / maską	Ramię wdechowe	Ramię wdechowe lub między łącznikiem „Y”, a rurką intubacyjną / maską
Objętość zalegająca	Duża	Mała	Mała	Zależna od wielkości komory inhalacyjnej
Wielkość cząstek aerozolu	Zależy od przepływu gazu oraz postaci leku	Zależy od perforowanej membrany oraz postaci leku	Zależy od postaci leku	Zależy od typu i wielkości komory inhalacyjnej
Temperatura aerozolu	Niska	Temp. otoczenia	Temp. otoczenia	Temp. otoczenia
Efektywność wyrażona jako stosunek dawki inhalowanej do dawki nominalnej [%]	Niska	Wysoka	Średnia	Średnia

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

	Nebulizator membranowy	Nebulizator strumieniowy	MDI z komorą inhalacyjną
Wentylacja inwazyjna	Włączyć w obieg rur maks. 20 cm przed „Y” (podawać do końca leku)	-	<i>Włączyć w obieg rur maks. 20 cm przed „Y” (5 minut)</i>
Wentylacja nieinwazyjna (respirator)	Włączyć w obieg rur maks. 20 cm przed „noskami” lub maską (podawać do końca leku)	-	<i>Włączyć w obieg rur maks. 20 cm przed „noskami” lub maską (5 minut)</i>
Wentylacja nieinwazyjna (np. IF)	<i>Nie stosować (ew. przez maskę i przy użyciu worka samorozprężalnego w czasie przerwy w wentylacji)</i>	-	<i>Nie stosować (ew. przez maskę i przy użyciu worka samorozprężalnego w czasie przerwy w wentylacji)</i>
Optiflow lub bubble CPAP	Włączyć w obieg rur przy komorze nawilżacza	-	-
Bez wsparcia oddechowego	-	<i>Nebulizator z maską. Bierny przepływ powietrza 2l/min.</i>	Maska i komora inhalacyjna (5 minut)

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

INHALATOR CIŚNIENIOWY z komorą inhalacyjną MDI +VHC

1. Wyłącz nawilżanie przed terapią. Upewnij się, że gazy oddechowe nadal są ogrzane
2. Wykonaj toaletę rurki intubacyjnej i dróg oddechowych
3. Ogrzej dozymetr w dłoniach przez kilka minut
4. Odłącz czujnik przepływu przed aerozoloterapią
5. Wstrząśnij MDI przed użyciem
6. Podłącz komorę inhalacyjną z inhalatorem do ramienia wdechowego
7. Aktywuj dozymetr na początku wdechu (nie częściej niż co 15 s)
8. Po zakończonej terapii włącz nawilżacz

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

NEBULIZATOR membranowy

1. Wyłącz nawilżanie przed terapią. Upewnij się, że gazy oddechowe nadal są ogrzane
2. Wykonaj toaletę rurki intubacyjnej i dróg oddechowych
3. Odłącz czujnik przepływu przed aerozoloterapią
4. Umieść środek leczniczy w nebulizatorze
5. Podłącz nebulizator do ramienia wdechowego lub między „Y” a rurką intubacyjną
6. Jeśli dostępne – nastaw niskie przepływy gazów w układzie oddechowym
7. Po zakończonej terapii włącz nawilżacz

Podsumowanie

- Należy rozważyć leczenie wziewne u pacjentów ze wsparciem oddechu w oddziałach intensywnej terapii noworodka
- Ważne jest odpowiednie dobranie inhalatora do pacjenta, wentylacji oraz rodzaju leku
- Potrzeba więcej badań, żeby określić wskazania, dawkowanie i sposób leczenia wziewnego u najmłodszych pacjentów