



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003129023/14, 30.09.2003

(24) Дата начала действия патента: 30.09.2003

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2005

(45) Опубликовано: 10.12.2005 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: HIRSCHL R.B. et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. Lancet. 1995, Nov 4; 346(8984):1201-2. RU 2169559 C2, 27.06.2001. МОРОЗ В.В. и др. Применение перфторана в клинической медицине. Анестезиология и реаниматология. Приложение. - М.: Медицина, 1999, с.126-135. ПЕЙРО АЛЬВАРЕС ХУАН КАРЛОС. Оценка эффективности и(см. прод.)

Адрес для переписки:

123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 19, корп.2, кв.39, Д.А. Остапченко

(72) Автор(ы):

Мороз В.В. (RU),

Остапченко Д.А. (RU),

Власенко А.В. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Государственное учреждение Научно-исследовательский Институт Общей реаниматологии Российской Академии Медицинских Наук (ГУ НИИ ОР РАМН) (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к анестезиологии и реаниматологии, и может быть использовано для лечения больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Для этого в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха устанавливают уровень положительного давления в конце выдоха выше предварительно подобранного оптимального на 4-8 см вод. ст. По

прошествии 10-15 мин вводят перфторуглерод в виде аэрозоля. Введение осуществляют с помощью распылителя-небулайзера в течение 10-15 минут. Изобретение позволяет осуществлять введение перфторуглеродов без разгерметизации дыхательного контура, обеспечивать снижение повреждающего влияния на легочную паренхиму, а также уменьшить инвазивность метода и снизить расход перфторуглерода.

(56) (продолжение):

целесообразности применения ИВЛ с ПДКВ в ближайшем периоде при прогнозировании дистресс-синдрома у пострадавших с тяжелой травмой, сопровождающейся массивной кровопотерей. Автореферат. - Ростов-на-Дону, 1990. HIRSCHL R.B. et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. JAMA. 1996 Feb 7; 275(5):383-9.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 265 434** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/02, A 61 P**
11/00, A 61 M 16/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003129023/14, 30.09.2003**

(24) Effective date for property rights: **30.09.2003**

(43) Application published: **27.03.2005**

(45) Date of publication: **10.12.2005 Bull. 34**

Mail address:

**123098, Moskva, ul. Marshala Novikova, 19,
korp.2, kv.39, D.A. Ostapchenko**

(72) Inventor(s):

**Moroz V.V. (RU),
Ostapchenko D.A. (RU),
Vlasenko A.V. (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchno-
issledovatel'skij Institut Obshchej
reanimatologii Rossijskoj Akademii
Meditsinskikh Nauk (GU NII OR RAMN) (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING ACUTE RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, anesthesiology, resuscitation.

SUBSTANCE: under conditions of artificial pulmonary ventilation at positive pressure at the end of expiration one should set the level of positive pressure at the end of expiration being above against pre-chosen optimal one for 4-8 cm water column. About 10-15 min later one should introduce perfluorocarbon as aerosol with the

help of nebulizer for 10-15 min. The innovation enables to introduce perfluorocarbons without depressurization of respiratory contour, decreases damaging impact upon pulmonary parenchyma and, also, reduce invasiveness of the method and decrease expenses of perfluorocarbons.

EFFECT: higher efficiency of therapy.

1 ex

R U
2 2 6 5 4 3 4
C 2

R U
2 2 6 5 4 3 4
C 2

Изобретение относится к области медицины, а именно анестезиологии и реаниматологии.

У больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) применение даже современных методов респираторной поддержки не всегда позволяет добиться адекватной оксигенации крови в легких. При этом искусственная вентиляция легких (ИВЛ) оказывает повреждающее воздействие на исходно интактные зоны легочной паренхимы, лишая, таким образом, легкие потенциала как для поддержания еще сохраняющейся функции, так и для возможности их последующего восстановления. Поэтому в настоящее время в интенсивной терапии больных с ОРДС применяют различные нереспираторные методы коррекции гипоксии и защиты легких, в том числе внутрилегочное использование перфторуглеродов.

Известен способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающий применение ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха [Tyler D.G. Positive end-expiratory pressure: A review // Crit. Care Med. - 1983. - Vol.11. - P.300-308]. В условиях ИВЛ положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) достигается путем создания определенного сопротивления в контуре выдоха и измеряется в сантиметрах водного столба. Современные респираторы позволяют регулировать уровень ПДКВ в широких пределах (от 1 до 35 см вод. ст). Положительное давление в конце выдоха не является методом вентиляции, но его применение при любом способе респираторной поддержки у больных с ОРДС улучшает вентиляционно-перфузионные отношения в легких в основном за счет вовлечения в газообмен поврежденных (коллабированных) альвеол. Поврежденные альвеолы являются «терапевтической мишенью» применения ПДКВ у больных с ОРДС. И от того, удастся или нет вернуть их в активный газообмен, зависит не только эффективность респираторной помощи, но и прогноз последующего восстановления функции легких [Peruzzi W.T. The current status of PEEP // Resp.Care. - 1996. - Vol.41. - N 4. - P.273-274]. Применение оптимального уровня ПДКВ позволяет уменьшить фракцию кислорода во вдыхаемом газе, снизить пиковое давление в дыхательных путях и амплитуду между пиковым инфляционным давлением и давлением в фазе выдоха, а иногда величину дыхательного объема и частоты у дыхания, то есть уменьшить повреждающее влияние ИВЛ на легкие [Suter P.M., Fairley H.B., Izenberg M.D. Optimum end-expiratory pressure in patient with acute pulmonary failure // N.Engl. J.Med. - 1975. - Vol.292. - P.284-289].

Несмотря на то, что в мире уже более четырех десятилетий при лечении больных с паренхиматозной ОДН активно используется ИВЛ с ПДКВ, неоднозначность влияния этого метода на респираторно-циркуляторную систему не дает возможности признать его только позитивным и безопасным. ИВЛ с ПДКВ может отрицательно влиять на центральную и системную гемодинамику, нарушать почечный и печеночный кровоток, внутричерепную гемо- и ликвородинамику. Кроме того, при традиционной ИВЛ с ПДКВ часто рефлекторно угнетается сократительная способность миокарда и происходит задержка жидкости в организме, нарушается нормальное взаимодействие желудочков сердца [Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром // - Москва. - Медицина. - 2003. - 224 с.].

В качестве ближайшего аналога принят способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома посредством внутрилегочного введения перфторуглеродов при проведении традиционной ИВЛ [Hirschi R.B., Pranikoff T., Gauger P. et al. Liquid ventilation in adults, children and neonates // Lancet. - 1995. - Vol.346. - P.1201-1202]. Перфторуглеродные соединения (ПФУС) обладают высокой растворимостью для O_2 и CO_2 , имеют низкое поверхностное натяжение, биологически инертны. Положительные физиологические эффекты внутрилегочного применения перфторуглеродов обусловлены как биохимическими свойствами ПФУС, так и их биофизическими воздействиями на механику дыхания [Leach C.L., Fuhrman B.P., Morin F.C. et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study // Crit.

Care Med. - 1993. - Vol.21. - P.1270-1278].

Способ заключается в том, что больному в условиях ИВЛ с помощью бронхоскопа через биопсийный канал в бронхи I-III порядка вводят эмульсию перфторуглеродов в объеме 200-400 мл. Попадая в альвеолы, эмульсия перфторуглеродов препятствует их
5 коллабириванию и улучшает условия диффузии кислорода и углекислоты через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Однако при использовании известного способа введения перфторуглеродное соединение попадает только в вентилируемые зоны легких, неравномерно распределяется в паренхиме легких, вследствие чего в коллабириванных (поврежденных) альвеолах не
10 происходит улучшение газообмена. При таком способе введения перфторуглеродов в легкие возможно развитие регионарных вентиляционно-перфузионных нарушений и ухудшение газообмена в легких в целом.

Кроме того, внутрилечное введение перфторуглеродов через бронхоскоп в условиях ИВЛ сопровождается разгерметизацией системы респиратор-больной, что ведет к
15 гиповентиляции, коллабириванию ранее расправленных альвеол и еще большему ухудшению газообмена в легких. Данный метод требует привлечения врачей-эндоскопистов и применения дополнительного дорогостоящего оборудования - фиброоптического бронхоскопа. Эндоскопические манипуляции в трахеобронхиальном
20 дереве представляют собой высокоинвазивную процедуру, которая может привести к таким осложнениям, как травматизация эпителия трахеи и бронхов, рефлкторный ляринго- и бронхиолоспазм, ятрогенное инфицирование, рефлкторные нарушения ритма сердца и гемодинамики, повышение среднего и пикового давления в дыхательных путях, уменьшение минутного объема вентиляции легких и др. Поэтому отрицательные эффекты
25 внутрилечного введения перфторуглеродов в условиях ИВЛ у больных с ОРДС и тяжелыми нарушениями газообмена нередко превосходят положительные эффекты данного метода.

Задачей изобретения является создание высокоэффективного и безопасного способа лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе лечения острого респираторного
30 дистресс-синдрома, включающего введение в дыхательные пути больного перфторуглерода в условиях проведения искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха, устанавливают уровень положительного давления в конце выдоха выше предварительно подобранного оптимального на 4-8 см вод.
ст., через 10-15 мин поддержания которого вводят перфторуглерод - Перфторан в виде
35 аэрозоля с помощью распылителя-небулайзера.

Использование изобретения позволяет получить следующий технический результат. Способ является высокоэффективным. Он позволяет значительно улучшить газообмен в легких, особенно в ранее невентилируемых поврежденных зонах легких. Улучшение
40 газообмена в легких приводит к повышению содержания кислорода в крови и снижению содержания в крови углекислоты, нормализации кислотно-основного состояния крови и баланса кислорода организма. Это способствует улучшению функционального состояния легких, уменьшению риска развития гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности, сокращению продолжительности ИВЛ и снижению летальности больных с
ОРДС.

Введение перфторуглерода предложенным способом безопасно для больного и не
45 требует применения бронхоскопии. Это дает возможность осуществлять введение перфторуглеродов в легкие больного без разгерметизации дыхательного контура и нарушения параметров проводимой ИВЛ. При этом достигается максимальное попадание ингалируемого препарата в поврежденные зоны легких, уменьшается инвазивность метода,
50 снижается расход количества используемой эмульсии перфторуглерода, временные и материальные затраты. Применение данного метода позволяет не только эффективно улучшить газообмен в легких, но и снизить повреждающее влияние искусственной вентиляции легких на легочную паренхиму.

Технический результат достигают за счет того, что ингаляционное введение перфторуглеродов в легкие больного осуществляют в условиях контролируемой ИВЛ и вовлечения в газообмен ранее коллабированных альвеол паренхимы легких путем превышения оптимального уровня установочного ПДКВ. Авторы впервые предложили использовать кратковременное превышение оптимального уровня ПДКВ для улучшения распределения ингалируемого перфторуглерода в поврежденных зонах легких.

При этом авторы исходят из того факта, что использование распылителя-небулайзера, встроенного в контур вдоха респиратора, позволяет проводить процедуру без разгерметизации системы респиратор-больной и нарушения оптимально подобранных параметров ИВЛ. Это позволяет избежать ухудшения газообмена в легких, что особенно актуально у больных с ОРДС и критической гипоксемией. Синхронизированное с фазой аппаратного вдоха включение распылителя-небулайзера увеличивает эффективность доставки ингалируемого перфторана к альвеолам. Стабилизирующий эффект перфторуглеродов на стенку альвеол предотвращает их коллабирование при снижении установочного ПДКВ до исходного оптимального уровня после завершения ингаляции. При этом улучшается диффузия кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану, особенно в поврежденных зонах легких. Перфторуглерод также оказывает противовоспалительное действие в поврежденных участках паренхимы легких.

Применение ПДКВ выше оптимального уровня сопровождается как открытием части ранее коллабированных альвеол, так и перерастяжением уже вентилируемых альвеол. Известно, что у больных с ОРДС диапазон оптимальных значений ПДКВ лежит в границах 6-14 см вод. ст., а отрицательные эффекты ПДКВ у этих больных начинают проявляться при его уровне выше 16 см вод. ст. [Slutsky A.S. Mechanical ventilation // Intensive Care Med. - 1994. - Vol.20. - P.64-79]. Поэтому превышение оптимального ПДКВ на 4-8 см вод. ст. является безопасным для больного.

У больных с ОРДС в условиях ИВЛ процесс вовлечения в газообмен коллабированных альвеол при изменении уровня ПДКВ занимает 10-20 мин [Gattioni L., Pelosi P., Crotti S., Valenza F. Effect of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome // Am.J.Respir.Crit.Care Med. - 1995. - Vol.151. - P.1807-1814].

При ингаляционном способе введения в легкие лекарственных препаратов их распределение в вентилируемых зонах легких происходит за 10-15 мин [Гриппи М.А. Патофизиология легких // - Москва. - Медицина. - 1997. - 344 с.], на основании чего ингаляцию лекарств через распылитель-небулайзер производители рекомендуют проводить в течение этого времени.

Способ осуществляют следующим образом. Перед ингаляцией перфторана проводят санацию трахеобронхиального дерева больного, выполняют коррекцию параметров ИВЛ, оптимизацию уровня установочного ПДКВ и отношения вдох/выдох. При подборе оптимального ПДКВ последовательно, этапами по 30-40 минут, увеличивают уровень установочного ПДКВ, начиная с минимальных значений (4-5 см вод. ст.), и на каждом этапе контролируют показатели оксигенации артериальной и смешанной венозной крови, биомеханические характеристики легких, параметры центральной и легочной гемодинамики.

Оптимальным является тот уровень ПДКВ, при котором отмечается максимальная оксигенация артериальной крови и отсутствуют отрицательные изменения гемодинамики (снижение УИ, СИ, увеличение ЧСС), то есть транспорт кислорода к тканям максимальный.

После оптимизации параметров респираторной поддержки на короткий период (10-15 минут) устанавливают уровень ПДКВ выше оптимально выбранного на 4-8 см вод. ст.

Учитывая неоднозначное влияние ПДКВ на респираторно-циркуляторную систему, подбор оптимального уровня ПДКВ и ингаляцию перфторана при ПДКВ, превышающем оптимальный уровень, целесообразно проводить в условиях комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга (в том числе и инвазивного, с использованием катетера Сван-Ганц).

Для ингаляционного введения используют стандартную эмульсию Перфторана. Процедура ингаляции производится посредством распылителя-небулайзера, встроенного в контур вдоха респиратора. Контур респиратора соединяется с дыхательными путями больного через oro-/назотрахеальную интубационную трубку или трахеостомическую канюлю. Ингаляция Перфторана проводится в условиях контролируемой ИВЛ.

Современные аппараты искусственной вентиляции легких располагают встроенными в контур аппарата распылителями-небулайзерами, работающими от потока газа и синхронизированными с аппаратной фазой вдоха. Благодаря высокому потоку сжатого газа в контуре распылителя-небулайзера ингалируемые лекарственные препараты превращаются в аэрозоль, а включение небулайзера в фазу аппаратного вдоха способствует более эффективному распределению ингалируемого вещества по трахеобронхиальному дереву пациента, вплоть до альвеол.

Емкость стандартного распылителя-небулайзера составляет 50 мл. В распылитель-небулайзер помещают 50 мл эмульсии Перфторана. Распыленные частицы эмульсии Перфторана попадают в поток вдуваемого в легкие газа и транспортируются к альвеолам, попадая в которые распыленная эмульсия Перфторана увеличивает их стабильность, оказывает локальный противовоспалительный эффект и улучшает газообмен в легких, включая поврежденные участки. После завершения ингаляции, которая продолжается 10-15 мин, уровень установочного ПДКВ снижают до исходного оптимального значения.

Распылитель-небулайзер отключают, а ИВЛ продолжают в ранее установленном режиме. При необходимости процедуру повторяют через 2-4 часа, от 2 до 8 раз в сутки в зависимости от конкретной клинической ситуации и полученного эффекта. Количество используемого перфторуглерода при этом составляет 100-400 мл в сутки.

Пример:

Больная М. 27 лет поступила в отделение реанимации из родильного дома после первых срочных родов, осложнившихся развитием атонического маточного кровотечения, массивной кровопотерей, геморрагическим шоком, коагулопатией. Проводимая интенсивная инфузионно-трансфузионная консервативная гемостатическая терапия без эффекта, в связи с чем больной была выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости и малого таза, экстирпация матки с придатками. Сохранились клинические и лабораторные признаки продолжающегося внутрибрюшного кровотечения, по поводу чего была выполнена релапаротомия с перевязкой подвздошных артерий с двух сторон. На фоне проводимой интенсивной терапии, включающей инфузионно-трансфузионную, гемостатическую, комбинированную антибактериальную, симптоматическую терапию, ИВЛ, состояние больной несколько стабилизировалось.

Однако на вторые сутки у больной появилась и стала острая паренхиматозная дыхательная недостаточность: прогрессирование гипоксемии, резистентной к повышению фракции кислорода в дыхательной смеси, гиперкапния на фоне большой минутной вентиляции легких; на фронтальной рентгенограмме грудной клетки - характерные диффузные «облаковидные» инфильтративные изменения легочных полей с двух сторон, индекс повреждения легких по шкале Мюррея - 3 балла, т.е. картина ОРДС. Для поддержания газообмена в легких использовались «агрессивные» параметры ИВЛ: ДО - 0,55 л, ЧД - 22 в мин, МОВ - 13,2 л/мин, ПДКВ - 8 см вод. ст., Ртр.пик. - 28,4 см вод. ст., Ртр.ср. - 14,2 см вод. ст., Фпик. - 60 л/мин, I/E=1/1, FiO₂ - 0,8. Несмотря на агрессивные параметры используемой ИВЛ, у больной сохранялась тяжелая гипоксемия (PaO₂/FiO₂ - 0,68), нарастала гиперкапния (PaCO₂ - 56 мм рт. ст.), прогрессивно снижалась торакопульмональная податливость (Сстат. - 22 мл/см вод. ст.), на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки - тотальное снижение прозрачности легочных полей «снежная буря», индекс повреждения легких по шкале Мюррея - 3,5 балла.

Таким образом, у больной клинико-лабораторные и инструментальные признаки ОРДС тяжелой степени. Это потребовало перевода больной на ИВЛ с контролируемым давлением, проведения глубокой медикаментозной седации с применением миорелаксантов, постоянной коррекции параметров ИВЛ: увеличения МОВ до 15,6 л/мин,

ПДКВ до 12 см вод. ст., FiO_2 до 1, инвертирования отношения вдох/выдох до 1/1,5. При этом отмечались опасные в отношении баро- и волюмотравмы давления в дыхательных путях: Ртр.пик. - 38 см вод. ст., Ртр.ср. 16,4 см вод. ст. С целью контроля показателей центральной и системной гемодинамики, коррекции инфузионной терапии и параметров ИВЛ было выполнено зондирование легочной артерии катетером Сван-Ганс. Выявлена легочная гипертензия (ДЛАСр. - 32 мм рт. ст.), увеличение преднагрузки правого желудочка (ЦВД - 17 мм рт. ст.) без признаков перегрузки левого желудочка (ДЗЛК - 13 мм рт. ст.). Что также подтверждало наличие у больной тяжелого ОРДС.

На фоне комплексной интенсивной терапии больной начали проводить сеансы ингаляции Перфторана по вышеописанной методике. Уже через 1 час после проведения первой процедуры отмечалось достоверное увеличение оксигенации артериальной крови, снижение $PaCO_2$, рост торакопульмональной податливости. Следующая процедура ингаляции перфторана была выполнена через 2 часа и также сопровождалась ростом оксигенации крови в легких и торакопульмональной податливости, снижением $PaCO_2$, что позволило снизить фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси, уменьшить уровень установочного ПДКВ и давлений в дыхательных путях. В течение следующих 72 часов больной было выполнено 24 процедуры ингаляции Перфторана по описанной методике. На этом фоне отмечалась положительная динамика, состояние больной стабилизировалось. Последующие ингаляции Перфторана также сопровождалась улучшением газообмена в легких. В дальнейшем данную процедуру поводили 4-6 раз в сутки до перевода больной на спонтанное дыхание. Всего в течение 13 суток ИВЛ было выполнено 64 процедуры ингаляции Перфторана. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшалось. Через 15 суток пребывания в отделении реанимации больная была переведена на спонтанное дыхание, а через 20 суток - в удовлетворительном состоянии была переведена в гинекологическое отделение, откуда на 28 сутки была выписана домой.

Формула изобретения

Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающий введение в дыхательные пути больного перфторуглерода в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха, отличающийся тем, что устанавливают уровень положительного давления в конце выдоха выше предварительно подобранного оптимального на 4-8 см вод. ст., через 10-15 мин поддержания которого вводят перфторуглерод в виде аэрозоля с помощью распылителя-небулайзера в течение 10-15 мин.