

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2782103

**Способ лечения дыхательной недостаточности после
перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне
зависимости от этиологии**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Микутин Андрей Владимирович (RU), Коробка Вячеслав
Леонидович (RU), Максимов Алексей Юрьевич (RU), Сафонова
Елизавета Дмитриевна (RU), Розенко Дмитрий Александрович (RU),
Попова Елена Владимировна (RU), Женило Михаил Владимирович
(RU), Лазаренко Елена Вячеславовна (RU), Марыков Егор Андреевич
(RU), Алёшкина Александра Владимировна (RU)*

Заявка № 2022107823

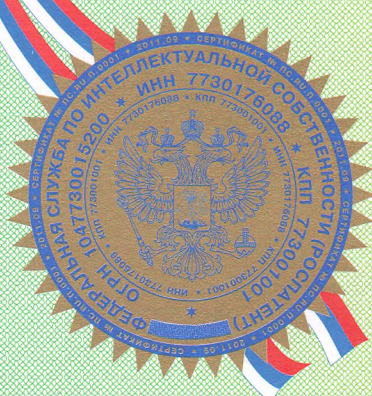
Приоритет изобретения 24 марта 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 21 октября 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 24 марта 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 16/00 (2022.08); A61K 38/17 (2022.08); A61P 11/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022107823, 24.03.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.03.2022

Дата регистрации:
21.10.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.03.2022

(45) Опубликовано: 21.10.2022 Бюл. № 30

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения РФ,
Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Микутин Андрей Владимирович (RU),
Коробка Вячеслав Леонидович (RU),
Максимов Алексей Юрьевич (RU),
Сафонова Елизавета Дмитриевна (RU),
Розенко Дмитрий Александрович (RU),
Попова Елена Владимировна (RU),
Женило Михаил Владимирович (RU),
Лазаренко Елена Вячеславовна (RU),
Марыков Егор Андреевич (RU),
Алёшкина Александра Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2149016 C1 20.05.2000. US
7870857 B2 18.01.2011. Бабак С.Л. и др.
Интрапульмональная перкуссионная
вентиляция легких в практике специалиста
респираторной медицины. Доктор.Ру. 2013.
No 8. стр. 62-68. K. Raghavendran et al.
Surfactant Therapy of ALI and ARDS. Crit Care
Clin. 2011 July 1; 27(3): 525-559.

(54) Способ лечения дыхательной недостаточности после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от этиологии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, анестезиологии и реаниматологии. Проводят интрапульмональную перкуссию легких и введение сурфактанта посредством встроенного небулайзера. При этом введение природного легочного сурфактанта осуществляют одновременно с интрапульмональной перкуссией легких. Частота дыхательных колебаний составляет 500 в минуту на фоне поддержания постоянного давления в

дыхательных путях на уровне 16 см вод.ст. Процедуру выполняют два раза в день в течение трёх дней. Способ позволяет обеспечить быстрое купирование кислородной зависимости пациента, сократить время реабилитации после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от этиологии, улучшить показатели выживаемости пациентов. 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61M 16/00 (2022.08); A61K 38/17 (2022.08); A61P 11/00 (2022.08)(21)(22) Application: **2022107823, 24.03.2022**(24) Effective date for property rights:
24.03.2022Registration date:
21.10.2022

Priority:

(22) Date of filing: **24.03.2022**(45) Date of publication: **21.10.2022 Bull. № 30**

Mail address:

344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij
tsentr onkologii" Ministerstva zdravookhraneniya
RF, Ishoninoj O.G.

(72) Inventor(s):

**Mikutin Andrej Vladimirovich (RU),
Korobka Vyacheslav Leonidovich (RU),
Maksimov Aleksej Yurevich (RU),
Safonova Elizaveta Dmitrievna (RU),
Rozenko Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Popova Elena Vladimirovna (RU),
Zhenilo Mikhail Vladimirovich (RU),
Lazarenko Elena Vyacheslavovna (RU),
Marykov Egor Andreevich (RU),
Aleshkina Aleksandra Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr onkologii" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) METHOD FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY FAILURE AFTER ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, REGARDLESS OF ETIOLOGY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to pulmonology, anesthesiology and resuscitation. Intrapulmonary percussion of the lungs and the introduction of a surfactant through a built-in nebulizer are carried out. In this case, the introduction of natural pulmonary surfactant is carried out simultaneously with intrapulmonary percussion of the lungs. The frequency of respiratory oscillations is 500 per minute against the background of maintaining a

constant pressure in the respiratory tract at a level of 16 cm of water. The procedure is performed twice a day for three days.

EFFECT: method makes it possible to ensure rapid relief of the patient's oxygen dependence, to reduce the rehabilitation time after acute respiratory distress syndrome, regardless of etiology, and to improve patient survival rates.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, анестезиологии и реаниматологии, и может быть использовано для лечения дыхательной недостаточности после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от этиологии.

5 Заболеваемость острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) составляет в зависимости от региона 1,5–13,5 случая на 100 тыс. человек в год. Среди всех больных в ОИТ, получающих респираторную поддержку, 16–18% отвечают критериям ОРДС (см. Авдеев С.Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии. Пульмонология и аллергология. 2005, №4. С 24-29).

10 Основным патогенетическим методом лечения ДН любой этиологии является респираторная поддержка, включающая контролируемую оксигенотерапию, неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких (см. А. И. Горелов, С. М. Рудакова, М. Ф. Баллюзек, И. А. Умарова. Современные подходы к респираторной терапии дыхательной недостаточности у больных пневмонией пожилого и старческого возраста.

15 Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2012. Вып. 4 С.32-41).

Бесспорно, инвазивные методы вентиляции легких часто являются необходимой мерой для спасения жизни больного, но осложнения, связанные с эндотрахеальной интубацией, а также высокий риск развития вентилятор-ассоциированной колонизации приводят к высокой смертности и значительным затратам. Вынужденная

20 медикаментозная седация пациентов также ухудшает прогноз. Все вышеперечисленное, а также дискомфорт для пациента, обуславливают целесообразность применения инвазивной вентиляции только при наиболее тяжелых формах ДН ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст, $SpO_2 < 90\%$, $pO_2/FiO_2 < 200$); развитии ОРДС при $FiO_2 < 0,21$ (см. III Международный конгресс по респираторной поддержке. Красноярск, 25–27 августа 2009 г. Материалы

25 конгресса: Рекомендации по проведению неинвазивной вентиляции легких).

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких является методом аппаратной респираторной терапии, при котором пациенту в бронхолегочное дерево подаются перкуссии, небольшие по объему и давлению потоки воздуха с высокой частотой, которая регулируется врачом во время проведения процедуры. Спектр показаний

30 достаточно широкий: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь легких, муковисцидоз, демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы, острый респираторный дистресс-синдром (см. Уметов М.А., Урусбамбетов Д.А. Влияние интрапульмональной перкуссионной вентиляции на качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких. Научные

35 известия. 2016. № 5. С. 121-124).

Один из режимов механической вентиляции легких, известный как интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких (ИПВЛ), теоретически обладает сберегающими жизнь свойствами у пациентов с рефрактерным острым респираторным дистресс-синдромом, нуждающихся в респираторном пособии. К сожалению, в

40 современной научной литературе имеется ограниченное количество публикаций, касающихся практического применения ИПВЛ для улучшения газообменной функции (см. С. Л. Бабак, М. В. Горбунова, Е. В. Белых, А. Г. Малявин. Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких в практике специалиста респираторной медицины Доктор.Ру. 2013. №8. С. 62-68).

45 Для лечения ОРДС искусственную вентиляцию легких совмещают с эндобронхиальным введением бронхолитиков или перфторуглерода.

Из патентных источников известен способ лечения легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме, заключающийся в том, что больным проводят искусственную

вентиляцию легких со сменой положения на спине и животе каждые 12 ч. Санирующую фибробронхоскопию осуществляют каждые 6 ч в положении больного на спине и на животе. Эндотрахеальную ингаляцию бронхолитика проводят в течение 10 мин с интервалом 3 ч. Лечение проводят постоянно в течение 7-14 суток до купирования

5 дыхательной недостаточности и восстановления сознания (см. Патент RU 2153890 C1, опубл. 10.08.2000 г., Бюл. № 22.)

Известен способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, заключающийся в том, что в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха устанавливают уровень положительного давления в конце выдоха выше

10 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 (см. Патент RU 2265434 C2, опубл. 10.12.2005, Бюл. № 34).

Однако описанные выше способы не привели к значимому улучшению выживаемости

15 пациентов, поскольку вводимые препараты не имели патогенетической значимости в лечении респираторного дистресс-синдрома.

В настоящее время существует большое количество способов для лечения дыхательной недостаточности после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома, в основе которых лежат различные способы введения природного

20 сурфактанта, который препятствует слипанию ранее раскрывшихся альвеол.

Известен способ профилактики пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых при аспирации желудочного содержимого, заключающийся в том, что больного интубируют, переводят на ИВЛ, проводят санационную бронхоскопию, вводят глюкокортикоиды и антибиотики и не позднее 12 ч – легочный сурфактант в

25 виде препарата «Сурфактант-BL», сеансами по 4-6 ч в течение 2-3 дней ежедневно или постоянно в суточной дозе 750-1000 мг (см. Патент RU 2149018 C1, опубл. 20.05.2000, Бюл. № 14).

Известен способ лечения дыхательной недостаточности при критических состояниях у детей, заключающийся в искусственной вентиляции легких с дополнительным

30 эндобронхиальным введением препарата легочного сурфактанта «Сурфактанта-BL» или «Сурфактанта-НЛ». Сурфактант вводят с первых часов развития дыхательной недостаточности сначала болюсно в дозе 300-400 мг/м², а затем в виде аэрозоля постоянно в течение 1-3 суток в количестве 20-30 мг/ч, после чего больного экстубируют (см. Патент RU 2149017 C1, опубл. 20.05.2000, Бюл. № 14).

Известен способ лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых, заключающийся в применении адекватных режимов искусственной вентиляции легких с дополнительным эндобронхиальным введением легочного сурфактанта, причем сурфактант-BL вводят с первых часов развития дыхательной недостаточности в

40 количестве 700-1000 мг болюсно или микроструйно, а затем через 30-60 мин в виде аэрозоля постоянно, в течение 15-60 ч в количестве 30-60 мг/ч, после чего больного экстубируют (см. Патент RU 2149016 C1, опубл. 20.05.2000, Бюл. № 14).

Вышеописанные способы имеют существенный недостаток, поскольку введение сурфактанта производится на фоне спавшихся альвеол, что не позволяет получить

45 значимый клинический эффект.

Техническим результатом настоящего изобретения является разработка способа, позволяющего эффективно лечить дыхательную недостаточность после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от этиологии за счет введения природного сурфактанта на фоне раскрытых альвеол с помощью

интрапульмональной перкуссии легких.

Технический результат достигается тем, что введение природного легочного сурфактанта осуществляют одновременно с интрапульмональной перкуссией легких с частотой дыхательных колебаний 500 в мин. на фоне поддержания постоянного давления в дыхательных путях на уровне 16 см вод.ст., процедуру выполняют два раза в день в течение трёх дней.

Применение способа позволяет эффективно лечить дыхательную недостаточность при респираторном дистресс-синдроме.

Для решения поставленной задачи, способ включает введение природного легочного сурфактанта, которое осуществляют одновременно с интрапульмональной перкуссией легких с частотой дыхательных колебаний 500 в мин. на фоне поддержания постоянного давления в дыхательных путях на уровне 16 см вод. ст., процедуру выполняют два раза в день в течение трёх дней.

Разработанный способ позволяет повысить эффективность лечения дыхательной недостаточности при респираторном дистресс-синдроме.

Способ выполняется следующим образом.

Подготавливают аппарат для интрапульмональной перкуссии легких со встроенным небулайзером, настраивается давление входящего кислорода на уровне от 2 до 3 бар. Подбираются параметры PEEP (положительное конечное экспираторное давление), INSP FLOW (инспираторный поток), INSP TIME (инспираторное время), FREQUENCY (показатель, характеризующий эластичность легких, т.е. возможность легких восстанавливать свою форму и объем). Устанавливают среднее давление на уровне 16 см вод.ст., инспираторный поток выбирают индивидуально под пациента, инспираторное время 1:1, частота перкуссий устанавливают на уровне 500 в минуту. Подготавливают сурфактант для небулайзера. Если применяется «Сурфактант-БЛ» (Инструкция по медицинскому применению РУ № ЛСР-010019/08) 75мг во флаконе, то для приготовления одной дозы действующего раствора используют 2 флакона. Препарат разводят до 10 мл физиологическим раствором, согретым до температуры 37 градусов с аккуратным перемешиванием раствора до получения однородной суспензии. В случае применения препарата «Куросурф» (CHIESI FARMACEUTICI, S.p.A. (Италия), рег. №: П N015827/01 от 14.05.09, дата перерегистрации: 02.08.17) 120 мг. во флаконе разводят в 5 миллилитрах физиологического раствора, согрето до температуры 37 градусов. Заполняют стакан небулайзера приготовленным раствором. Используя анестезиологическую маску, подключают пациента к интрапульмональному перкуссионатору и в течение 10 минут осуществляют перкуссионную вентиляцию легких, для чего включают тумблер небулайзера и полностью ингалируют приготовленный раствор. После отключения небулайзера в течение 5 минут продолжают процедуру с целью сохранения среднего давления в бронхах на уровне 16 см вод. ст. После процедуры на пациента надевают кислородную маску с исходным потоком кислорода. Вариант выполнения процедуры на фоне неинвазивной вентиляции лёгких имеет следующие особенности: режим вентиляции NIV CPAP (режим вспомогательной вентиляции, проводимой аппаратом неинвазивной вентиляции легких с помощью специальных носовых канюль) PEEP 6 см вод.ст. PC (режим вентиляции – управление по давлению) 0-10 см вод. ст. FiO2 (процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси) 40-50%; аппарат для интрапульмональной перкуссии подключается через Т-образный переходник к контуру для неинвазивной вентиляции легких.

Приводим клинический пример применения способа.

Пример 1.

Больная П, 1975 г. р., находилась на лечении в инфекционном госпитале с 10.10.2021 по 03.12.2021 с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония КТ-4. РДС. ДНЗ

При поступлении темп. 38,3, ЧД30, SpO2 90% на воздухе, на инсуффляции кислорода 15 л./мин Sat 93%, на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) CPAP 5-6 см. вод.ст. Sat 98%, КТ от 15.10.2021 Объем поражения легочной ткани 72%, многочисленные фокусы интерстициальных изменений по типу «матового стекла» и консолидации.

Пациентка находилась в условиях реанимации на НИВЛ DRAGER EVITA 500 в режимах MMV (режим вентиляции – принудительный минутный объем), APRV (режим управления вентиляцией по давлению), CPAP (режим вспомогательной вентиляции), с параметрами FiO2 80-100%, PEEP 8-9 см вод. ст. PC 10-15 см вод. ст. в течение 2 недель, еще одну неделю на ВПО (высокопоточная оксигенация) AirVO 50 л. FiO2 0,7. В последующие 10 дней больная находилась на инсуффляции кислорода 15 л./мин через 15 лицевую маску, SpO2 95%, без кислорода десатурация до Sat80%, КТ от 26.10.2021. Объем поражения легочной ткани 96% по типу «матового стекла» и консолидации.

Учитывая отсутствие динамики в снижении кислородной зависимости принято решение проведения ингаляционной терапии сурфактанта при помощи интрапульмонального перкуSSIONАТОРА с созданием положительного давления в трахеобронхиальном дереве с целью устранения микроателектазирования альвеол и увеличения площади вентилируемых альвеол.

К концу первых суток после проведения процедуры введения сурфактанта отмечено снижение скорости потока кислорода до 7л.мин. при Sat 95% Больная субъективно отмечает улучшение самочувствия. На вторые и третьи сутки повторение процедуры 120 мг сурфактанта (курсорф 120 мг. Chiesi). Состояние пациентки с положительной динамикой. КТ от 02.12.2021 в динамике уменьшение объема поражения легочной ткани на фоне ретикулярных изменений, объем вовлечения паренхимы легких 64%.

Через два дня после последней процедуры при снижении потока до 3 л/мин и SpO2 96%, без кислорода SpO2 93-94% больная была выписана домой для дальнейшей реабилитации с использованием кислородного концентратора. Через 1 неделю полное восстановление дыхания и отучение от концентратора кислорода. Время лечения в стационаре составило 54 дня, 49 дней до применения ингаляции сурфактанта и 5 дней после начала его применения.

Пример 2.

Больная С. 52 лет. Находилась на лечении в торакальном отделении с диагнозом периферический с централизацией рак средней доли правого легкого T3N1M0 состояние после комбинированной билобэктомии. Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. ДНЗ ст. В течение 43 суток находилась на респираторной поддержке НИВЛ через различные лицевые маски, в течение 3 х дней находилась на ИВЛ. После перевода в профильное отделение в течение 7 дней находилась на кислородной поддержке через лицевую маску с резервуарным мешком 10 л в мин. кислорода, без тенденции к уменьшению потока кислорода. Консилиумом принято решение с целью респираторной реабилитации выполнить процедуру ингаляционного введения сурфактанта при помощи аппарата ИВЛ в режиме NIV CPAP PEEP 6 см вод.ст. и аппарата для интрапульмональной перкуссии легких с встроенным небулайзером, с параметрами среднее давление в дыхательных путях 14 см вод.ст. и частотой перкуссий 480-500в мин. Ингаляционно использовался сурфактант 100 мг. (Сюрванта 100 мг. abbvie) за одну ингаляцию. В первый день ингаляция осуществлена однократно, процедуру пациентка

перенесла хорошо. После первой процедуры в течение суток отмечается положительная динамика, поток кислорода уменьшился до 5 л мин. Процедура введения сурфактанта выполнялась два раза в день на протяжении трех дней. С положительной динамикой и снижением в потребности кислородной поддержки, пациентка на 3 л в мин. кислорода

5 была переведена на долечивание по месту жительства.

Пример 3.

Больная А. 68 лет, находилась на лечение в хирургическом отделении с 27.10.2021 по 19.12.2021 г. С диагнозом рак сигмовидной кишки Т3N1M1 (одиночный метастаз в печень). Двухсторонняя полисегментарная пневмония КТ 2. ДН2-3 ст. СД 2 тип. ПИКС

10 2014 г. Артериальная гипертензия.

Пациентка находилась на НИВЛ в течение 5 недель, учитывая отсутствие динамики респираторной терапии, стабильное состояние, принято решение введения сурфактанта. Ингаляцию осуществляли согласно разработанной методики на фоне СРАР терапии аппаратом ВМС-30Т в режиме СРАР 7 см вод.ст. FiO2 50% Sat 96%. Больной выполнялась

15 процедура введения ингаляционного введения сурфактанта БЛ 75мг. дважды в день в течение 3-х дней. Отмечается положительная динамика, пациентка была переключена на респираторную поддержку ВПО AirVo 50л., FiO2 70%, затем на инсуфляцию кислорода через лицевую маску с резервным мешком 10 л мин.

05.12.2021 Состояние с отрицательной динамикой, присоединение грибковой

20 инфекции. Еще в течение недели больная нуждалась в НИВЛ либо ВПО. После проведенного курса противогрибковой терапии эхинокандами, решено провести повторное введение сурфактанта по принятой методике. Процедура ингаляции проведена один раз в день на протяжении 4 дней. Отмечается снижение кислородной зависимости пациентки, Sat 94% на 5 л кислорода через маску, без кислорода снижение до Sat 88-

25 89%. Больная выписана домой для реабилитации с применением кислородного концентратора.

Технико-экономическая эффективность способа заключается в обеспечении быстрого купирования кислородной зависимости пациента и сокращения времени реабилитации после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от

30 этиологии за счет раскрытия ателектазированных альвеол. Вследствие чего улучшаются показатели выживаемости пациентов.

(57) Формула изобретения

Способ лечения дыхательной недостаточности после перенесенного острого

35 респираторного дистресс-синдрома вне зависимости от этиологии, включающий интрапульмональную перкуссию легких и введение сурфактанта посредством

встроенного небулайзера, отличающийся тем, что введение природного легочного сурфактанта осуществляют одновременно с интрапульмональной перкуссией легких

40 с частотой дыхательных колебаний 500 в минуту на фоне поддержания постоянного давления в дыхательных путях на уровне 16 см вод.ст., процедуру выполняют два раза в день в течение трёх дней.