בואו נעשה סדר....
מה הסדר הנכון של מתן אינהלציות ופיזיוטרפיה נשימתית במטופלים עם CF?

ד"ר מיכל גור
מנהלת שירות CF בי"ח רמב"ם
יו"ר החברה הישראלית ל CF

התוויות למתן תרופות באינהלציה

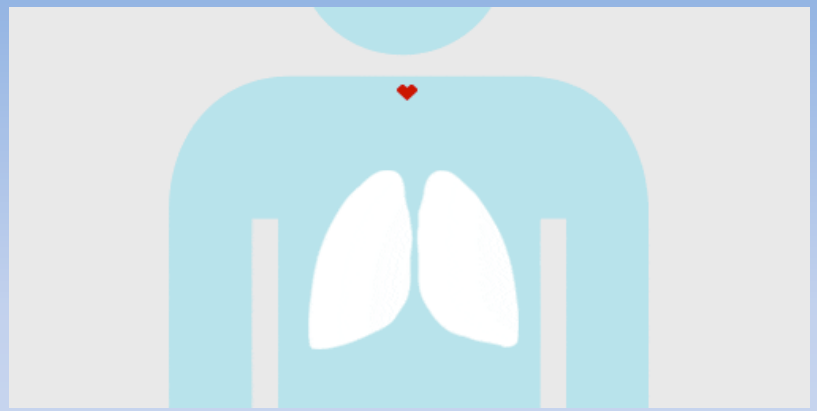
- טיפול אחזקה במטופלים עם פסוידומונס כרוני בכיח
- טיפול מוקדם לאירדיקציה (=סילוק) של פסוידומונס חדש
- הידרציה (=הוספת לחות) לדרכי הנשימה
- שיפור פינוי של הכיח מהריאות
- טיפול בתגובתיות של דרכי הנשימה (בחלק מהמטופלים)

(Heijerman et al., J CF 2009)

יתרונות של מתן תרופות באינהלציה

- **מתן תרופה ישירות לדרכי הנשימה**
- מעקף של מערכת העיכול והדם –מקסימום מהתרופה מגיע ישירות לדרכי הנשימה
- מעט מאד מהתרופה נספג ← פחות תופעות לוואי
- תחילת פעולה מהירה
- אין פירוק של התרופה בקיבה/ כבד לפני הגעתה לדרכי הנשימה
- טיפול יחסית נוח, ניתן בבית לטווח ארוך

אילו תרופות נותנים באינהלציה?



- מרחיבי סימפונות
- סליין היפרטוני
- פולמוזיים
- אנטיביוטיקה באינהלציה
- -/+ סטרואידים בשאיפה

- פיזיותרפיה נשימתית!

באיזה סדר??

TOBI
Tobramycin Inhalation Solution, USP
AeroChamber
DORNASE ALFA
PULMOZYME

לא לשכוח – לא רק מה לקחת, חשוב גם איך...

https://youtube.com/shorts/Rluxm7ZqilA?si=unisFN75tFqVW5pT

60 שניות על כל תרופה...

מרחיבי סימפונות

- משמשים כחלק חשוב מהטיפול הסימפטומטי בדרכי הנשימה
- תפקידם העיקרי הוא להרפות את השרירים סביב הסימפונות, לפתוח את דרכי הנשימה ולשפר את זרימת האוויר בריאות
- **פתיחת דרכי הנשימה:** מאפשרת להשתעל ביעילות רבה יותר ולפנות את הכיח הסמיך המצטבר בריאות
- **שיפור חדירות הטיפולים:** כאשר דרכי הנשימה פתוחות, תרופות אחרות הניתנות באינהלציה יכולות להגיע עמוק יותר לתוך הריאות ולפעול בצורה מיטבית

מרחיבי סימפונות

- **מניעת כיווץ (ברונכוספזם):** אינהלציות של תמיסות מרוכזות (כמו סליין היפרטוני) עלולות לעיתים לגרום לכיווץ פתאומי של הסימפונות. מתן מרחיב סימפונות מראש מונע תופעה זו

- יש מטופלים עם מרכיב דמוי אסטמה (שיעול עונתי, עלייה בתפקודי ריאות אחרי ונטולין) –מקבלים משאף של סטרואידים בשילוב עם מרחיב סימפונות

סליין היפרטוני

- תמיסת מלח בריכוז גבוה
- יוצר אפקט אוסמוטי (=נסיון של המים להשוות ריכוזים)
- גורם להוצאה של כיח מתאי מערכת הנשימה אל החלל, ובכך מקל על הוצאת הכיח
- כלול בסל הבריאות וזמין למטופלים
- **מוקוקליר** – תמיסה בריכוז ;6% **פולמוסל** – ריכוז 7% ובעל pH פיזיולוגי (לא חומצי) – גורם לפחות גירוי

פולמוזיים

- פולמוזיים= DNase
- מפרק את ה-DNA החופשי שנמצא בליחה הסמיכה בריאות של המטופלים
- מדלל את ההפרשות ומקל על הוצאתן
- במחקרים נצפה שיפור בתפקודי הריאות לאורך זמן; נמצא גם כמפחית סיכון לזיהומים במערכת הנשימה
- מתן – אמפולה פעם ביום (2.5 מג'/2.5 מל')
- **לשמור בקירור!**

אנטיביוטיקה באינהלציה

- שאיפת אנטיביוטיקה מאפשרת ריכוז גבוה של החומר הפעיל ישירות בדרכי הנשימה ובכיח המצטבר
- במקרים של זיהום כרוני בדרכי הנשימה (במיוחד פסוידומונס)
- הטיפול ניתן לרוב במחזורים של 28 ימי טיפול, ולאחריהם 28 ימים עם אנטיביוטיקה אחרת או ללא טיפול, כדי למנוע עמידות של חיידקים
- מכשירי אינהלציה – זכאות פעם בשנתיים, חלפים פעם בשנה.

דרך הנדסה רפואית

אנטיביוטיקה באינהלציה

- **Tobi/Bramitob** – פעמיים ביום באינהלציה. קיים גם משאף טובי, אך כרגע יש מחסור בארץ
- **Coliracin** – ניתן פעמיים ביום; דורש הכנה – ערבוב של אבקה עם מים להזרקה
- **Cayston** – ניתן רק עם מכשיר אינהלציה e-flow (אי פלו). מתן X 3 ליום
- מכשירי האינהלציה - אי פלו/ פארי טורבו (אי פלו – זכאות אם יש טיפול בקייסטון/ הרבה אינהלציות ביום. יותר מהיר אך דורש יותר תחזוקה – הממברנות נסתמות)

אינהלציות – לפני או אחרי פיזיו?

- המידע בספרות מוגבל
- אין המלצה חד משמעית
- מעט מחקרים מבוקרים בנושא פולמוזיים; תוצאות סותרות

איזה מחקרים יש בספרות?

1. פולמוזיים
2. סליין היפרטוני

Aerosol therapy in cystic fibrosis: A survey of 54 CF centers

(Borsje et al., Pediatr Pulmonol 2000)

- 54 מרכזי CF, 28 מדינות; 7324 מטופלים
- שאלונים שקשורים לטיפול
- חילקו ל 5 קבוצות גיל
- **השאלות העיקריות –**
- % המטופלים שמקבלים סליין רגיל, סליין היפרטוני, מכייחים, פולמוזיים, מרחיבי סימפונות, אנטיביוטיקה בשאיפה, סטרואידים בשאיפה
- סדר מתן האינהלציות ביחס לפיזיותרפיה

TABLE 4—Aerosol Treatment in Relation to Physiotherapy[1]

Type of drug	Not (%)	Before (%)	After (%)	Before and after (%)	n
Saline (0.9%)	5.9	79.4	2.9	11.8	34
Saline (hypertonic)	50.0	25.0	25.0	0.0	4
Mucolytics	11.1	72.2	8.3	8.3	36
DNase	12.5	35.0	47.5	5.0	40
Bronchodilators	6.0	86.0	4.0	4.0	50
Antibiotics	11.8	7.8	78.4	2.0	51
Corticosteroids	23.4	21.3	55.3	0.0	47
Cromoglycate	39.3	25.0	35.7	0.0	28
Amiloride	16.7	50.0	33.3	0.0	6

[1]n, number of centers.

- מכייחים/ מרחיבי סימפונות – בעיקר לפני
- אנטיביוטיקה – בעיקר אחרי
- פולמוזיים, סטרואידים, סליין היפרטוני – לפני/ אחרי

(Borsje et al., Pediatr Pulmonol 2000)

Pulmozyme (Roche) Product Information (Wilson et al., Pediatr Pulmonol 2007)

"התזמון האופטימלי לשימוש בפולמוזיים ביחס לשימוש בטיפולים סטנדרטיים כגון פיזיותרפיה ואנטיביוטיקה לא נקבע... **לא ניתן לתת המלצה לגבי שעת היום האופטימלית** למתן פולמוזיים"

RhDNase Before Airway Clearance Therapy Improves Airway Patency in Children With CF

(van der Giessen et al., Pediatr Pulmonol 2007)

- 24 ילדים עם CF, מצב קליני יציב
- מטופלים באופן קבוע בפולמוזיים
- חילקו לקבוצות –
- קבוצה 1 – פולמוזיים 30 דק' לפני פיזיו ופלסבו (דמה) אחרי למשך 3 שבועות; היפוך הסדר בשבוע 4-6. קבוצה 2 – סדר הפוך
- עקבו אחר תפקודי ריאות, במיוחד MEF 25-75% (דרכי אוויר קטנים)

- באלה שקיבלו **פולמוזיים לפני פיזיו** – שיפור בדרכי אוויר קטנים לאחר 3 שבועות
- ללא שינוי בשאר המדדים
- **ההסבר של החוקרים:** פולמוזיים משפיע באופן מירבי אחרי 30 דקות ← הפיזיותרפיה עוזרת להוציא את הכיח מדרכי הנשימה הקטנים

Is A Longer Time Interval Between Recombinant Human Deoxyribonuclease (Dornase Alfa) and Chest Physiotherapy Better? A multi-center, randomized crossover trial (Wilson et al., Pediatr Pulmonol 2007)

- 20 חולי CF במצב יציב, מטופלים בפולמוזיים
- קבוצה 1 – שבועיים פולמוזיים בוקר; שבועיים בזמן "הרגיל"; שבועיים ערב
- קבוצה 2 – סדר הפוך
- זמן ארוך בין פולמוזיים לפיזיו – מעל 6 שעות
- בדקו תפקודי ריאות, כמות הכיח, שאלון איכות חיים

- נצפה שיפור בדרכי אוויר קטנים ואיכות חיים באלה שהיה זמן ארוך בין פולמוזיים לפיזיו
- **הסברים –**

1. היה זמן רב יותר לפולמוזיים להשפיע ולפרק את ה DNA
2. משטר טיפול יותר גמיש – שיפר איכות חיים

Timing of dornase alpha inhalation does not affect the efficacy of an airway clearance regimen in adults with cystic fibrosis: a randomised crossover trial

Jennifer R Bishop, Odette J Erskine and Peter G Middleton

(J Physiotherapy 2011)

מסקנה –

"ניתן לבחור את תזמון מתן פולמוזיים בהתאם לנוחות, להעדפת המטופל, או כדי להתאים לתזמון של תרופות אחרות במסגרת משטר הטיפול"

Cochrane review – Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis

(Dentice & Elkin, 2013, 2021)

"בהיעדר ראיות חזקות המצביעות על כך שתזמון אחד עדיף על פני אחר, ניתן לבסס את תזמון שאיפת פולמוזיים על שיקולים פרקטיים או העדפה אישית, בהתייחס לשעת פיזיתרפיה נשימתית ולשעה ביום. נדרש מחקר נוסף בנושא"

Adults with cystic fibrosis prefer hypertonic saline before or during airway clearance techniques: a randomised crossover trial

Ruth L Dentice[1,2], Mark R Elkins[1,2] and Peter TP Bye[1,2]

(J Physiotherapy 2011)

- 50 מבוגרים עם CF בסוף אשפוז
- 3 טיפולי פיזיו ביום למשך 3 ימים
- סליין היפרטוני לפני/ בזמן/ אחרי פיזיו
- בדקו תפקודי ריאות, שביעות רצון, תחושה סובייקטיבית, הענות
- תפקודי ריאות – שיפור מינימלי אם סליין לפני פיזיו; שביעות רצון – פחות טוב אם סליין אחרי פיזיו

On the basis of these results, we suggest that clinicians should encourage adults with cystic fibrosis who use hypertonic saline and airway clearance techniques to inhale the saline before or during the techniques. A bronchodilator should be inhaled before the hypertonic saline. If dornase alpha is also to be used, it could be inhaled after the airway clearance techniques or at another time of the day, because these timing regimens do not reduce the benefit of dornase alpha (Dentice and Elkins 2011). Other medications such as inhaled antibiotics could be inhaled after airway clearance techniques, which theoretically would improve their deposition by reducing airway obstruction by mucus. ■

(Dentice et al.,J Physiotherapy 2011)

Cochrane review – Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis (Elkins & Dentice, 2012)

This review did not identify any evidence comparing the timing of hypertonic saline inhalation in relation to airway clearance physiotherapy. Until such evidence becomes available, clinicians could advise patients to inhale hypertonic saline before airway clearance, because this is the only regimen evaluated in the studies that established the efficacy of the use of hypertonic saline. This review also did not identify any evidence comparing the timing of hypertonic saline inhalation in relation to time of day. Until such evidence becomes available, clinicians could advise patients to inhale hypertonic saline morning and evening; but if only one dose per day is tolerated, the time of day at which it is inhaled could be based on convenience or tolerability.

- סליין היפרטוני לפני פיזיו
- מומלץ פעמיים ביום

ומה ההנחיות הרשמיות?

Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus ☆

Q6 How should the sequence of different inhaled medications during a treatment session be determined?

המידע מוגבל. פיזיותרפיה נשימתית ומרחיבי סימפונות צריכים להינתן לפני אנטיביוטיקה

Heijerman et al., J CF 2009

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines

Chronic Medications for Maintenance of Lung Health

3. *In which order should patients perform their aerosolized therapies?* Many patients will be using more than one

מרחיבי סימפונות, סליין היפרטוני, פולמוזיים, פיזיותרפיה, אנטיביוטיקה באינהלציה

dornase alfa before chest physiotherapy (93), although an earlier study did not (94); thus, there can be no consensus on the order of such therapies at present. A pragmatic suggestion that takes into account ways to optimize delivery (e.g., bronchodilation may improve distal delivery of drugs given subsequently) is to order the therapies as follows: inhaled bronchodilator, hypertonic saline, dornase alfa, aerosolized antibiotic. Airway clearance therapies, not addressed here, should be performed after dornase alfa administration and before administration of the antibiotics.

Flume et al., AJRCCM 2007

General Principles

- Individuals may be prescribed lots of inhaled medications and it is important for these medications to be given/taken in an order that provides the most benefit.
- The timing of inhaled therapies should help maximise the benefit of each medication properties whilst accommodating for the individual's life demands.
- If the timing can be tailored to the individual, it gives them the best chance of fitting all their therapies into their day.
- Medications **should not be mixed** in the same nebuliser chamber and delivered at the same time, to save time.

Bronchodilator

Protect and prepare the airways

Protect: The bronchodilator makes the airways less 'reactive'. Bronchodilators are useful for some people to take prior to inhaling other medications which are known to irritate or cause tightening in the airways.

Hypertonic Saline

- Hypertonic saline is generally inhaled before or during airway clearance techniques. Individuals may show a preference to one of these options.
- Hypertonic saline is usually delivered as either 6% or 3% depending on tolerability in the airways.
- It may be recommended you use a bronchodilator before using hypertonic saline, talk to your CF team further about this if you are unsure

Pulmozyme®

- Pulmozyme® is recommended to be taken 30 minutes prior to airway clearance or after airway clearance. It is usually taken daily.
- Pulmozyme® can be also be safely taken at night just prior to bed to allow a full night to be effective on the sputum with airway clearance being completed in the morning.
- Finding a time to complete Pulmozyme® that fits in with day to day life is important to maximise how often the medication is taken.

Antibiotics

- Inhaled antibiotics are encouraged to be taken **after** bronchodilator therapy, hypertonic saline/bronchitol and airway clearance.

Cystic Fibrosis: Suggested Order of Therapy for Daily Care

Please note: you or your child may not use all of these medications or therapies

Therapy #1: Bronchodilator

What? albuterol (Proventil®, ProAir®, Ventolin®), levalbuterol (Xopenex®)
How? Inhaler or nebulizer
Why? To open up the airways by relaxing the muscles around them. This helps to widen the airway and make air flow easier into and out of the lungs. This assists other medications getting into the lungs better, and mucus to move out easier.

Therapy #2: Hydration

What? hypertonic saline (Hypersal®, Pulmosal®)
How? nebulizer
Why? Draws water onto the airway surface making airway secretions less thick and sticky, and helps cilia have enough room to move. Cilia are little hair like structures whose job is to move the mucus by moving together in a waving pattern. Cilia help move the mucus up the system of airways toward the larger airways where mucus can be coughed out.

Therapy #3: Mucolytics

What? dornase alfa (Pulmozyme®), Acetylcysteine (Mucomyst®)
How? nebulizer
Why? Making mucus less sticky and thick will make it easier for you to move the mucus and cough it up and out. Less mucus means less chance for more bacteria to grow in the lungs.

Therapy #4: Airway Clearance Therapies

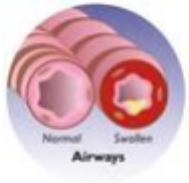
What? Moving mucus up and out!
How? Chest percussion, OPEP (AerobiKa®, Acapella®, Flutter valve®) PEP device
Breathing techniques: autogenic drainage, active cycle breathing, huff cough
Vest systems: TheVest®, inCourage®, Smart Vest®, Afflo Vest® Monarch®
Other: percussor or Vibralung®
Why? Moving mucus up and out of the lungs is the most important component of your airway clearance therapies. After all the hard work you've done taking your mediations, huff and cough that mucus up and out.

Therapy #5: Inhaled Antibiotics

What? aztreonam (Cayston®), tobramycin (TOBI®, TOBI® Podhaler™, Bethkis®), colistimethate (Colistin®)

How? nebulizer

Why? Antibiotics help to kill the bacteria that can grow in the mucus. Always take ALL of the antibiotics that the doctor has told you to take.



Therapy #6: Corticosteroids (if you have an asthma diagnosis)

What? Inhaled steroids: budesonide (Pulmicort®), beclomethasone (Pulmicort, QVar®), fluticasone (Flovent®, mometasone (Asmanex®) ciclesonide (Alvesco®)

Inhaled corticosteroid and long acting bronchodilator: (fluticasone and salmeterol (Advair®), budesonide and formoterol (Symbicort®), fluticasone and vilanterol (Breo®), mometasone/formoterol (Dulera®).

How? inhaler/nebulizer

Why? Airways can have swelling in them from mucus and recurrent infections. Corticosteroids will help reduce swollen inflamed airways. Don't forget to rinse your mouth after taking them!

This information meets the guidelines and standards of the Cystic Fibrosis Foundation's Education Committee.

אז... מה השורה התחתונה ?

סיכום

- מרחיבי סימפונות
- סליין היפרטוני
- פיזיותרפיה נשימתית
- אנטיביוטיקה באינהלציה
- סטרואידים בשאיפה

- פולמוזיים - מה שבא ברוך הבא..
  - לפני/ אחרי פיזיותרפיה, או בזמן אחר של היום

סדר טיפולים נשימתיים
לילדים ובוגרים עם CF

מרכז CF
בית חולים רות רפפורט לילדים
רמב"ם-הקריה הרפואית לבריאות האדם

איגוד סיסטיק פיברוזיס בישראל
CF
לחתל מכל הנשימה

1 מרחיבי סימפונות
- דוגמה - ונטולין/ סלבוטרים - במשאף או אינהלציה
- מרחיב את דרכי האוויר ושומר עליהם פתוחים

2 לחלוח (הוספת לחות) לדרכי הנשימה
- דוגמה - סליין היפרטוני (פולמוסל, מוקוקליר) -באינהלציה
- הופך את ההפרשות לפחות סמיכות ודביקות, ובכך מקל על הוצאת הכיח

3 מוקוליטיקה
- דוגמה - פולמוזיים – באינהלציה, **לא לשכוח – לשמור בקירור**
- גורם לכיח להיות פחות דביק ופחות סמיך
- אפשר לתת פולמוזיים בנפרד משאר האינהלציות – לפי נוחות המטופל/ת

4 פיזיותרפיה נשימתית
- תרגול נשימתי יומי - חיוני לפינוי הכיח מהריאות
- מומלץ לשלב עם פעילות גופנית
- משפר את היעילות של התרופות באינהלציה

5 אנטיביוטיקות בשאיפה
- דוגמה - **קולירצין/ קייסטון** (אינהלציה) / **טובי** (משאף או אינהלציה)
- מסייעות לדכא את החיידקים שגדלים בכיח

6 משאפים המכילים סטרואידים
- ניתן לחלק מהמטופלים
- **דוגמה-פלייקסוטיד/סימביקורט/פוסטר**-משאף
- מסייע בהפחתה של דלקת בדרכי האוויר ושומר עליהם פתוחים
- **לא לשכוח - לשטוף את הפה לאחר השימוש**

ترتيب العلاجات التنفسية
لمرضى التليّف الكيسي (CF)

مركز CF
بيت المرضى رعفورت للأطفال
رمبام-المركز الطبي الإسرائيلي للأبحاث

إيغود التليف الكيسي في إسرائيل
CF
لحماية كل التنفس

1 موسّعات الشُعب الهوائية
- مثال: فنتولين (Salbutamol) - بالبخّاخ أو جهاز التبخيرة.
- توسّع مجاري التنفس وتساعد على إبقائها مفتوحة

2 ترطيب مجاري التنفس
- مثال: المحلول الملحي المركّز (PulmoSal، MucoClear)
- يجعل البلغم أقل كثافة ولزوجة، مما يسهّل إخراجه.

3 مذيبات البلغم : Pulmozyme
- لا تنسَ حفظه في الثلاجة
- يجعل البلغم أقل كثافة ولزوجة، مما يسهّل إخراجه.
- يمكن استخدامه في وقتٍ مختلف عن باقي التبخيرات (حسب رغبة المريض/ة)

4 العلاج الطبيعي التنفسي (الفيزيوتراپيا)
- تمارين التنفس اليومية ضرورية
- يُنصح بدمجها مع الرياضة
- تساعد على إخراج البلغم من الرئتين وتحسين فعالية الأدوية المستنشقة

5 المضادات الحيوية المستنشقة
- مثال: Coliracin/Cayston/Tobramycin
- تساعد على تقليل نمو البكتيريا في الرئتين

6 البخّاخات المحتوية على الكورتيزون (الستيرويدات)
- تُعطى لبعض المرضى
- مثال Flixotide/Symbicort/Foster –
- تساعد على تقليل الالتهاب في مجاري التنفس وإبقائها مفتوحة
- لا تنسَ غسل الفم بعد الاستخدام.