



*αναδρομή στην
άγνωστη ιστορία
της
εισπνοοθεραπείας*

**Γρ. Στρατάκος MD, FCCP
Α' Πνευμονολογική Κλινική
Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών**



I.
Καπνοί και ατμοί

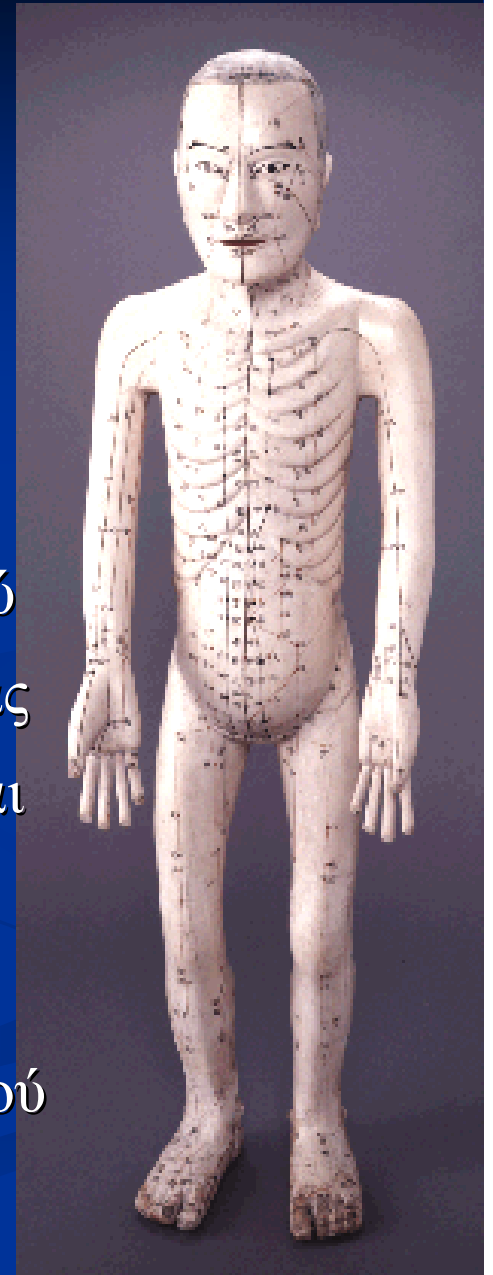
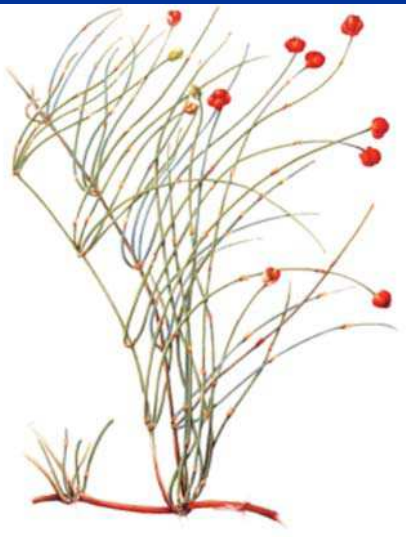


Στην Κίνα ...

- Η εισπνοή οπίου ήταν κοινή πρακτική για την ανακούφιση του βήχα.
- Ήδη από το 2600 πΧ την εποχή του Κίτρινου Αυτοκράτορα, ο Χουάγκ-Τι συγγραφέας του παλαιότερου γνωστού συγγράμματος εσωτερικής Παθολογίας αναγνωρίζει περιστατικά άσθματος και συνιστά την εισπνοή καπνών του χόρτου Μα-Χουάγκ, που περιέχει σημαντικά ποσά του συμπαθομιμητικού Εφεδρίνη.



Ephedra Sinica





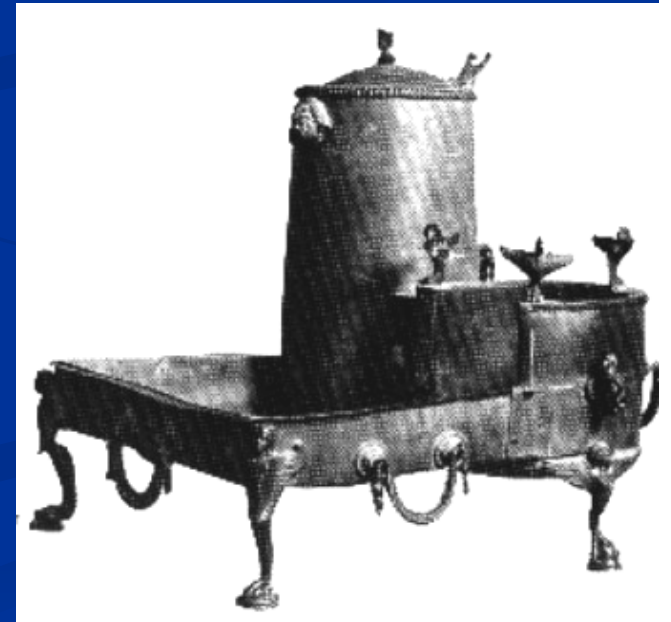
Datura sp.

Θεραπεία με εισπνοές ωστόσο εφαρμόζονταν από πολύ νωρίς (2000 π.Χ) και στην Ινδία όπου το θεραπευτικό σύστημα της **Αγιουρβέδα** συνιστούσε εισπνοές του αντιχολινεργικού Στραμωνίου καθώς και του Υοσκυάμου.



Ο Ιπποκράτης τον 5^ο αι. πΧ όχι μόνο αναγνωρίζει ολοκληρωμένα την κλινική οντότητα του άσθματος και των διαφορετικών φαινοτύπων του αλλά συνιστά και εισπνοές ατμών φαρμακευτικών φυτών και ρητινών που βράζονται με ξύδι και λάδι σε ειδικό δοχείο απ' όπου ο ασθενής εισπνέει μέσω ενός ειδικά προσαρμοσμένου σωλήνα.

Από εκεί ως τον Γαληνό και τους Έλληνες γιατρούς της Ρώμης των πρώτων χριστιανικών αιώνων η απόσταση γεφυρώνεται με την κατασκευή και χρήση περίτεχνων μεταλλικών φορητών νεφελοποιητών στην λογική της Ιπποκράτειας διδαχής οι οποίοι έδιναν στους ασθματικούς ασθενείς του συνεχώς μετακινούμενου Ρωμαϊκού στρατού τη δυνατότητα θεραπείας με εισπνοές ατροπινούχων ουσιών.





Από τον 7ο μΧ αι. οι Βυζαντινοί γιατροί, είχαν μελετήσει τη δράση των εισπνεομένων φυτικών καπνών καθώς και τη βοτανολογία του Διοσκουρίδη.



Ο Παύλος Αιγινήτης εκτός της *Datura Stramonium* και του *Hyoscyamus Nigris*, προτείνει αντιχολινεργικά βότανα όπως η *Lobelia* αλλά και αυτή η ***Atropa Belladonna*** σε συνδυασμό με αρσενικούχα φυτά, βάλσαμα και ρητίνες.





Οι Άραβες ιατροί θα διασώσουν την αρχαίο-ελληνική και Βυζαντινή ιατρική εμπειρία, η οποία μέσω της τεράστιας επιρροής δασκάλων όπως ο Ραζής ή ο Αβικέννας θα μεταφερθεί στη Δύση.

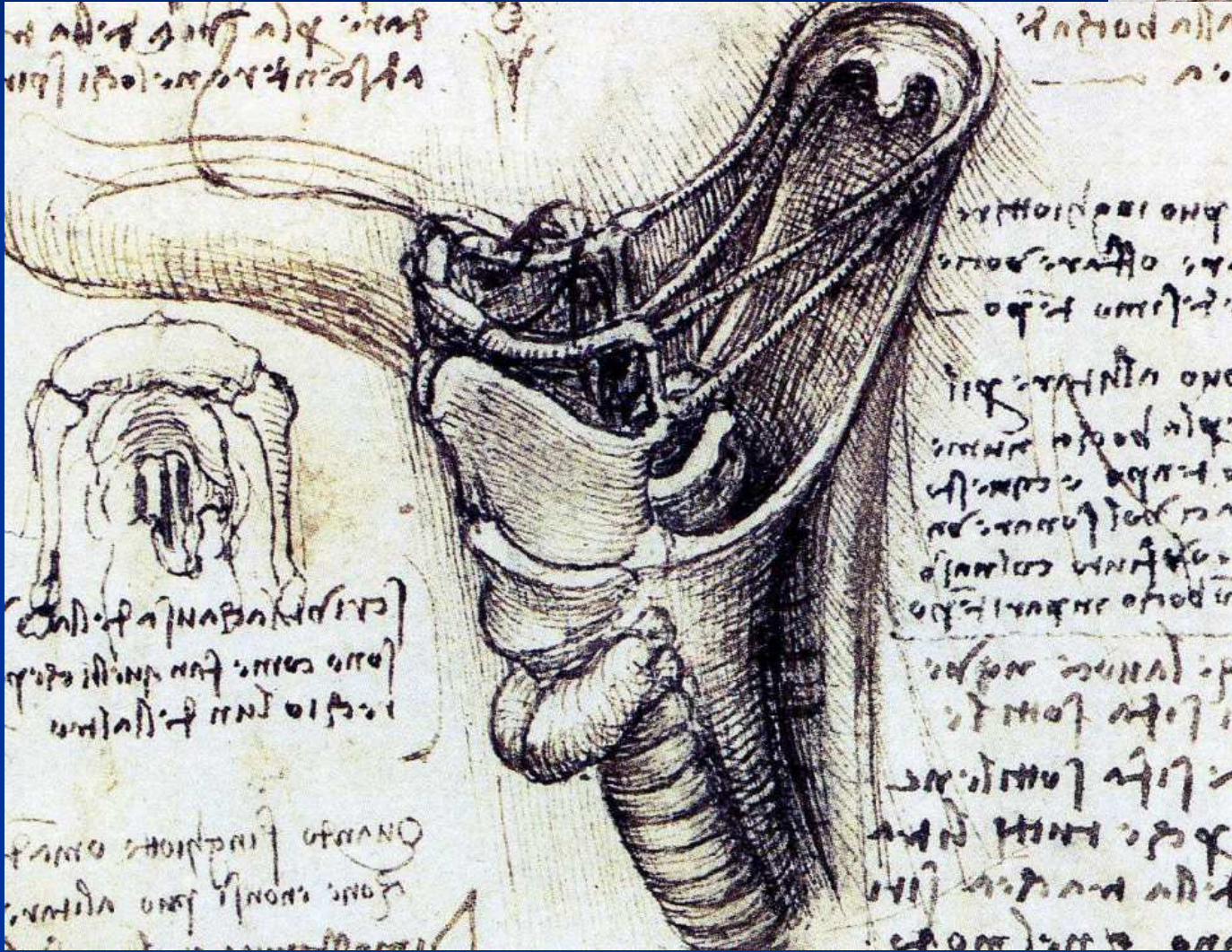
Στην περίφημη πραγματεία του «Περί Άσθματος» το 1190μ.Χ ο Ισπανο-εβραϊκής καταγωγής γιατρός Μαιμονίδης, με σαφήνεια συνιστά εισπνοές καπνού καιόμενου Υοσκυάμου, Datura και Atropa για τη θεραπεία ασθματικών κρίσεων.





II. Αναγέννηση & οι Γιατροί Εφευρέτες

Leonardo (1452-1519)



Ο «ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΗΣ» ΤΟΥ Christopher Bennet

- Αυτό είναι το πρώτο δημοσιευμένο σχέδιο εισπνευστικής συσκευής των νεότερων χρόνων

Theatri tabidorum vestibulum:

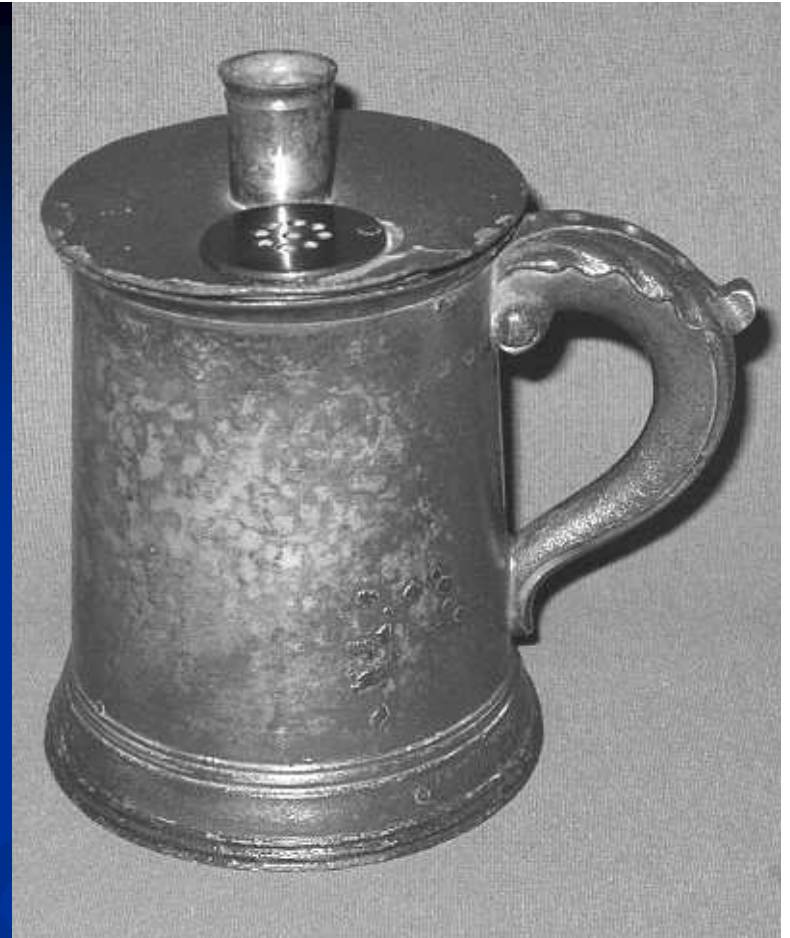
seu exertitationes dianoeticae cum historiis et experimentis demonstratives.

London: Newcomb, 1654:1-126



J. Mudge 1778

- Παραλλαγές της κούπας του Ιπποκράτη έκαναν την εμφάνισή τους στα τέλη του 18ου και στο πρώτο μισό του 19ου αι.
- Ο John Mudge για πρώτη φορά χρησιμοποίησε τον όρο **“inhaler”** για τη δική του κούπα μέσα από την οποία, ασθενείς μπορούσαν να κάνουν εισπνοές οπίου για να κατευνάσουν τον επίμονο βήχα τους!
- Περιλάμβανε επιστόμιο στο καπάκι και τρύπες στο χερούλι, απ' όπου ο αέρας περνούσε κατά την εισπνοή και μέσω του θερμού οπιούχου διαλύματος στον πάτο της κούπας έφτανε στο επιστόμιο. Οι ασθενείς την προμηθεύονταν από ειδικό κατάστημα κασσίτερου όπου κατασκευαζόταν custom made.

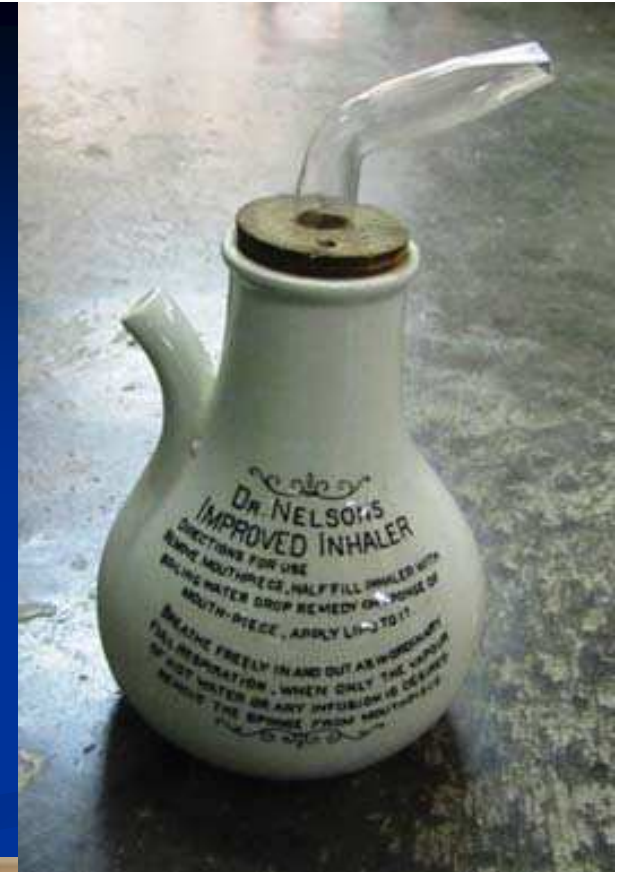


J. Mudge. A radical and Expeditious Cure for a recent Catarrhus Cough. London: Allen, 1778:1-252

1800

- Cavallo T. An essay on the medicinal properties of factitious air. London: Dilly, 1798;1-256
- Beddoes T. Considerations on the medicinal use of factitious airs and on the manner of obtaining them. Bristol: Bulgin & Rosser, 1796
- Double M. Traite du Croup, The Medical and Physical Journal. London: Adlard, 1814 Jul-Dec: 50-56

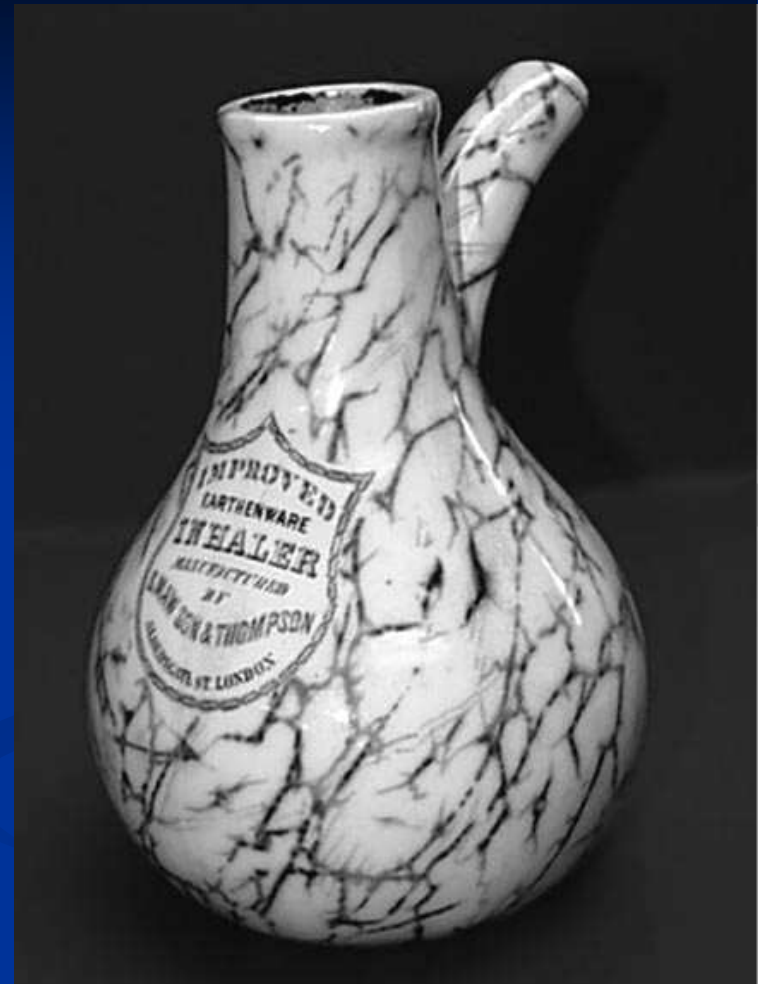
Μιά μεγάλη σειρά από κατασκευές ανάμεσα σε τσαγιέρα και ναργιλέ κάνουν την εμφάνισή τους για την εισπνοή **ατμών** κυρίως Datura Stramonium, Atropa και άλλων φαρμακευτικών φυτικών προϊόντων



Ο Dr Scudder (1895) στην πραγματεία του για την θεραπεία του άσθματος μέσω εισπνοών μπορούσε να γράφει ότι: «Από όλες τις συσκευές εισπνοοθεραπείας η καλύτερη είναι η **Nelson inhaler** διότι εκτός του ότι είναι απόλυτα αποτελεσματική και προσαρμοσμένη στο σκοπό που επιτελεί, συγκεντρώνει τρία βασικά πλεονεκτήματα:

- καθαρίζεται εύκολα,
- είναι απολύτως φορητή και
- είναι οικονομική! [6]

Συγκέντρωνε δηλαδή όσα και η συγχρονη φαρμακοβιομηχανία ζητά από τις συσκευές εισπνοών!



Scudder JM. Eclectic manual on the use of medicated inhalations in the treatment of diseases of the respiratory organs. Cincinnati: John M Scudder's Sons; 1895:22-24

III

Φθίση, Spas

Αναισθησία

Πρόοδος της Φαρμακολογίας

Βιομηχανική επανάσταση

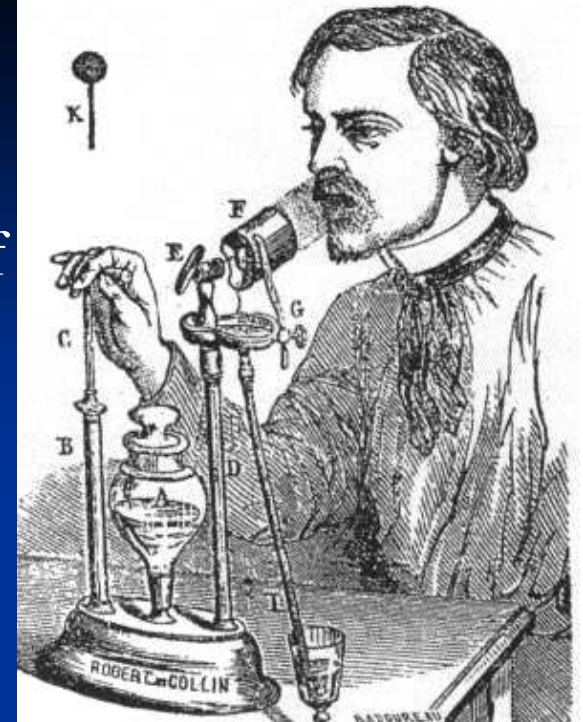
Η Θεραπεία της Φθίσης

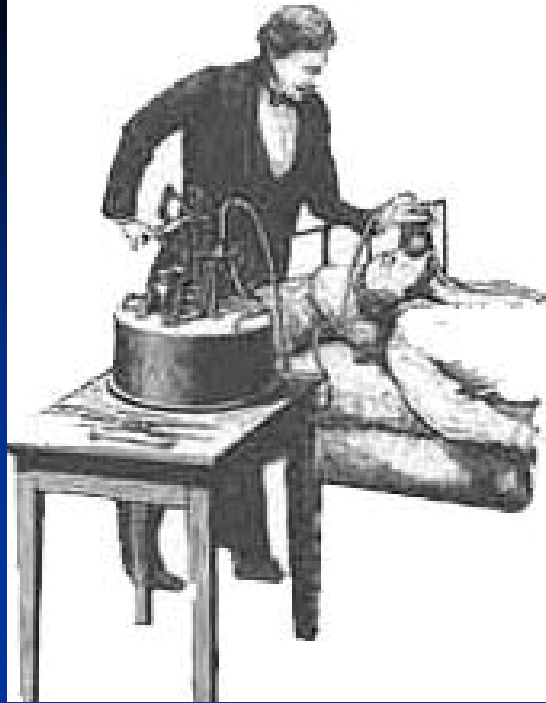


Η θεραπεία της Φθίσης

Ο Sir Charles Scudamore στο έργο του “Cases illustrating the remedial power of the inhalation of iodine and conium in tubercular phthisis and various disordered states of the lungs and air passages” (1834), περιγράφει ακριβώς τα οφέλη των εισπνοών αντισηπτικών και αντιφλεγμονωδών ουσιών που αποσκοπούσαν στη θεραπεία της Φθίσης.

Πολλές συσκευές εισπνοών τέτοιων διαλυμάτων αλλά και ιαματικών υδάτων αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια του 19^{ου} αι. ανάμεσα στις οποίες ξεχωρίζει η πρώτη συσκευή πεπιεσμένου εισπνευστή (pressurised inhaler) του Sales-Girons, που κέρδισε το βραβείο της Ιατρικής Ακαδημίας των Παρισίων στα 1858.





Η εισπνεόμενη αναισθησία



- Στις 16/10/1846 ο Αμερικανός οδοντίατρος William Morton έκανε την πρώτη δημόσια επίδειξη της νέας ανακάλυψης: Η εισπνοή αιθέρα θα μπορούσε πλέον να επιτρέψει βαριές χειρουργικές επεμβάσεις με τον ασθενή σε νάρκωση από την οποία μπορούσε εύκολα να ανανήψει μετά το χειρουργείο.

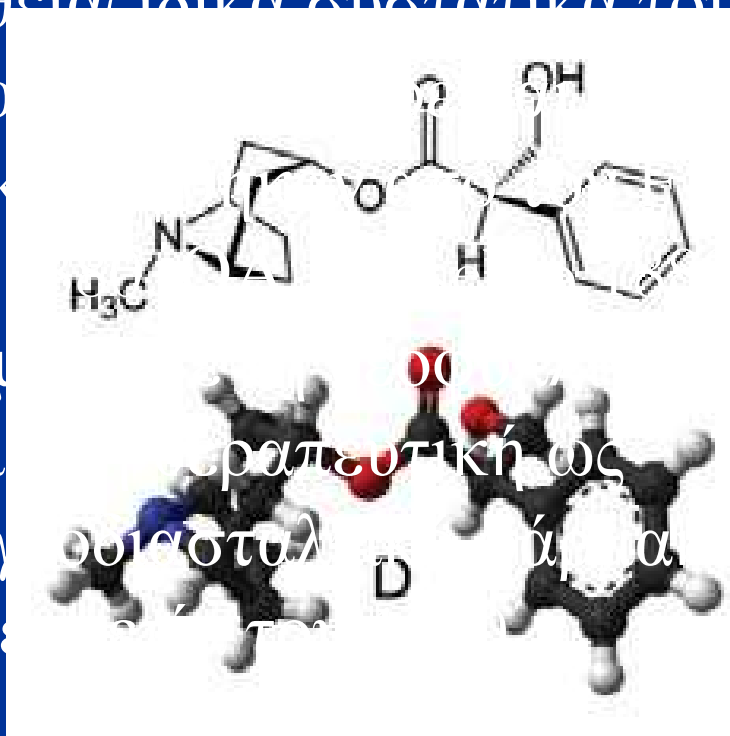


Η ανακάλυψη και νέων συνθετικών υλικών θα δώσει τεράστια νέα ώθηση στο σχεδιασμό και κατασκευή νέων масκών και συσκευών χορήγησης εισπνεομένων φαρμάκων

Οι Geiger-Hesse και η απομόνωση της Ατροπίνης το 1833



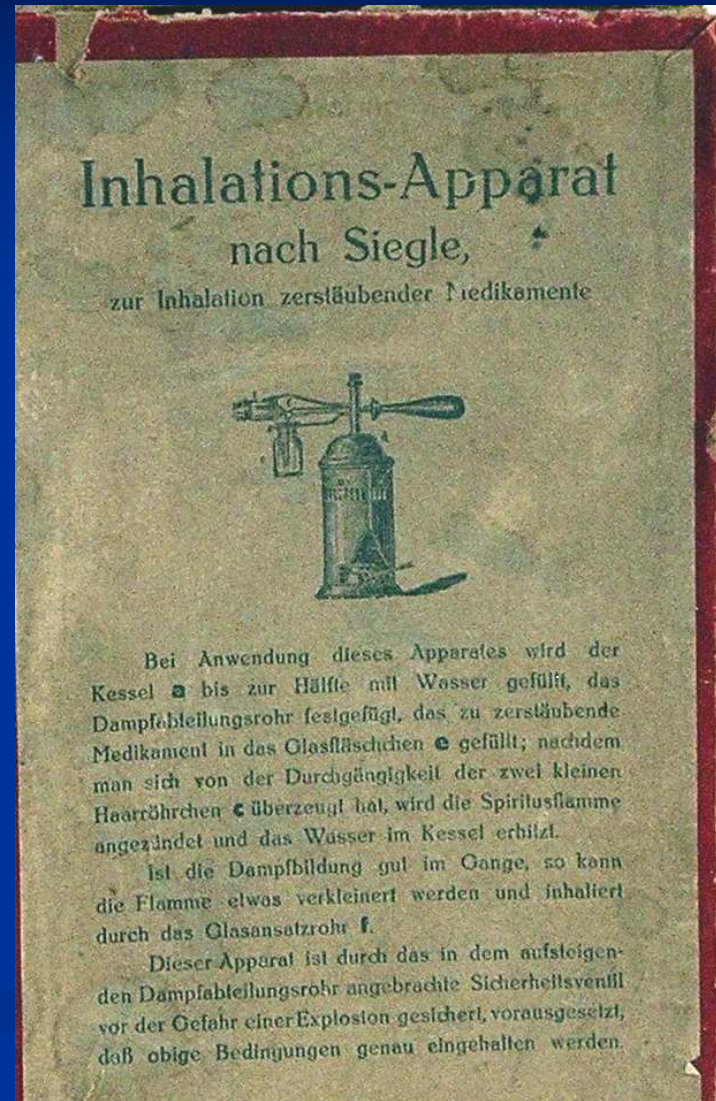
Τα θειογλυκονικά συστατικά του εκχυλίσματος ανακρίβως στα απομόνωματά τους μπειν βρογχίτιδα τη δ



του
unge
ου θα
μετά

Siegle's Steam Spray Inhaler (1860's)

Ο πρώτος νεφελοποιητής ατμού
αλλάζει τα δεδομένα της θεραπείας
μέσω εισπνοών κάνοντας χρήση της
αρχής Venturi.



Βρίσκει πολλούς
(απο)μιμητές σε
όλη την Ευρώπη...



THE IDEAL PULMONARY INSPIRATOR.

Sold only on Prescriptions from Physicians.

A PERFECTED APPARATUS for the treatment of diseases of the Respiratory Organs by the inhalation of antiseptic remedies in **dry or moist heated air.**

The volume of medication set free in the heated current is under perfect control of the operator, by means of which *perfect pulmonary tolerance* is immediately established.

Remarkable results are being realized by the use of this instrument in Tuberculosis, Bronchitis, Asthma, Emphysema, Catarrh, Laryngitis, Pharyngitis, and "La Grippe," also in all forms of chronic disease dependent in part, or in whole, on the want of oxygen in the vital fluids.

In an average case of Phthisis the tubercle bacilli usually disappear from the sputa in from three to six months.

A complete list of formulae of antiseptic remedies is furnished to the physician only—with the instrument.

This apparatus is used and prescribed by eminent physicians, among whom are the following well-known names:

PROF. CLARENCE C. RICE, 123 East 19th Street, of the N. Y. Post-Graduate School and Bellevue Hospital, Out-door Department.
PROF. GEORGE B. FOWLER, 55 West 50th Street, of the N. Y. Post-Graduate School and Bellevue Hospital.
PROF. G. B. DOUGLASS, 123 East 20th Street, of the N. Y. Post-Graduate School and Manhattan Eye and Ear Hospital.
PROF. ROBERT C. MYLES, 25 West 20th Street, of the N. Y. Polytechnic Hospital, the Episcopal Church Dispensary, and the New Amsterdam Eye and Ear Infirmary.
PROF. R. C. M. PAGE, 31 West 20th Street, of the N. Y. Polytechnic Hospital, St. Elizabeth Hospital, and Northwestern Dispensary.
PROF. J. E. STILLWELL, 131 East 21st Street, New York City.

HEATED OXYGEN GAS can be safely administered, at any desirable temperature, or in combination with medicated **dry or moist heated air**, by means of our

UNIVERSAL PULMONARY INSPIRATOR.

Experience is proving that **heated oxygen gas** is approximately a **specific remedy** in both the early and advanced stages of Pneumonia, administered by means of this **INSPIRATOR**, in conjunction with certain stimulating antiseptic remedies.

In view of the surprising results realized by the use of this remedy, no physician can afford to treat a case of this disease without it.

Descriptive pamphlet with price-list sent on application.

G. B. UNDERWOOD & CO., No. 15 East 14th Street, NEW YORK CITY.

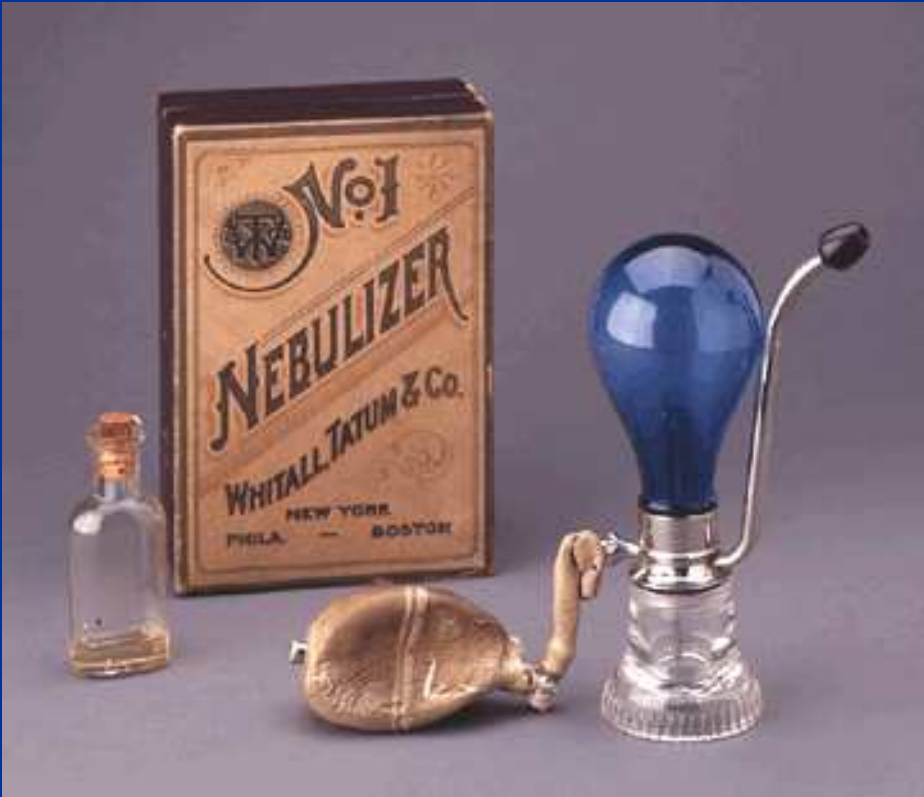


Physicians are cautioned against the use of inhalers professing to be identical with "The Ideal Pulmonary Inspirator," and are warned against advertisement frauds to appear as similar to ours as possible.



Steam Inhaler

Blue bulb nebulizer
1890



1900 και τα τσιγάρα του άσθματος....



“Excellent cigarettes are now manufactured and asthmatics try various sorts since one form benefits one patient, another form another patient.” Osler , *Principles and Practice of Medicine 8th ed. 1914*

«πρώτα εκπνεύστε βαθιά
αδειάζοντας τους πνεύμονες από
όλο τον αέρα και εν συνεχεία
γεμίστε το στόμα με καπνό, και
πάρτε βαθειά εισπνοή
κατεβάζοντας τον καπνό όσο το
δυνατόν βαθύτερα στους
πνεύμονες.

Κρατήστε την αναπνοή σας για
λίγα δευτερόλεπτα και εν
συνεχεία εκπνεύστε από το στόμα
και τα ρουθούνια.»

Στην έκδοση του 1927 του **Cecil's Textbook of Medicine** όπως
και στην έκδοση του 1947, η χρήση των τσιγάρων του άσθματος
προβάλλεται ως μιά από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Η
πληροφορία αυτή θα απαλειφθεί μόλις στην έκδοση του 1975.

[This offer is genuine. We guarantee the above firm will do just as they agree.—Editor.]

For Catarrh, Sore Throat, Hoarseness, Etc., And to prevent the
cold or damp air, or the foul and vitiated air of close rooms, upon the Throat, Lungs, Vocal
Cords, and Bronchial Tubes. poisonous action of

**The
Cigar
Inhaler**



Is the simplest
and best dis-
guised *Antiseptic Dry Air In-
haler* ever in-
vented.

FIRST MADE IN FRANCE, IS PATENTED IN ALL COUNTRIES, HAS RECEIVED
GOLD MEDAL AND DIPLOMA OF HONOR AT THE PARIS EXPOSITION

THE INHALER. The cut shows the exact size of the Cigar or Cigarette, both of which are perfect
imitations. Unscrew the mouth-piece, pour 7 or 8 drops of Gomenol or what-
ever antiseptic liquid your doctor recommends, on the charcoal filling, replace the mouth-piece, and you
have the cleanest, smallest, and most perfect antiseptic dry air inhaler in the world.

Price by mail, **CIGAR, 65 cents; CIGARETTE, 50 cents.**

GOMENOL. We have secured a supply of Gomenol, the new antiseptic which has been so thoroughly
tested at the Pasteur institute, and is recommended by the best physicians of France.
Le Figaro, the great French paper, says:
"Immediately Doctors took hold of Gomenol, and from experiments by Drs. Dujardin-Beaumez, Huchard,
Monin, Forné of the Pasteur Institute and others, they found they had something marvellously antiseptic, and
a wonderful microbe destroyer. Gomenol is neither corrosive or poisonous, it does not even irritate, and
eliminates easily, possesses a singular affinity for mucous membranes, on which it acts as a tonic. In other
words, Gomenol acts on the respiratory passages as quinine acts on fever. It is well worth attention."

PRICE PER BOTTLE, 35c. BY MAIL.

Cigar or Cigarette Inhaler and Bottle of GOMENOL (Enough for one month), by mail, \$1.00.
CIGAR INHALER CO., 24 White Street, New York City.



COUGH

**Absolutely a perfect system
of All-night Inhalation for
Catarrh, Asthma, Bronchitis
Throat and Lung Troubles**



THE
**PILLOW-
INHALER**



THE PILLOW-INHALER enables one to breathe during **all** the sleeping hours (whilst taking the ordinary rest of the night) a thoroughly disinfected

is charged at night, and makes an atmosphere in the bedroom, to be breathed by the person whilst sleeping as usual, which is thoroughly disinfected and curative.

There is no loss of time or discomfort. It is safe as sunshine.

It is not a cure-all, but is charged with a different inhaient for each ailment.

Thousands of stubborn cases have been cured, after all other means had failed.

Call and see it, or send for *free* descriptive pamphlet. Kindly be sure to mention **McCLURE'S**.

PILLOW-INHALER CO.

1409 Chestnut St., - Philadelphia, Pa.

WILSON'S VAPORIZING INHALER.



For C
DEAFNESS
and Lung trouble,
the medical
of medicine
C. O. D. if d
free at office.

Ladies waited on by MRS. WILSON.

E. M. WILSON, 229 Kearny St., S. F.

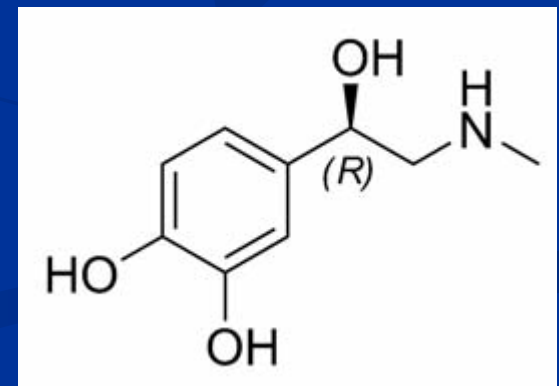
IMA,
t, Bronchial
indorsed by
aths' supply
case). Sent
on and tests

Αναζητώντας την αδρεναλίνη



Το εκχύλισμα των επινεφριδίων είχε δεκαετίες πριν γίνει αντιληπτό ότι προκαλεί σύσπαση των αγγείων και αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε πειραματόζωα.

Ο αμερικανός βιοχημικός και φαρμακολόγος John Jacob Abel (1857-1938) στα 1899 και ο Ιάπωνας χημικός Jokichi Takamine (1854-1922) στα 1901, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον, απομόνωσαν την πολυθρύλητη ουσία.



Υποδοχείς

- Την ίδια εποχή, μεταξύ 1905 και 1912, ο βρετανός φυσιολόγος John Newport Langley (1852-1925) επεξεργάζεται και διατυπώνει την θεωρία των υποδοχέων και των σχετικών διεγερτών τους.

Το μυστήριο των επινεφριδίων εξιχνιάστηκε πλήρως μετά τον 2^ο παγκόσμιο πόλεμο, όταν ο Αμερικανός φαρμακολόγος R. Ahlquist (1914-83), πρότεινε ότι η διαφορά στην αντίδραση των οργάνων-στόχων δεν οφείλεται σε διαφορετικές νευροδιαβιβαστικές ουσίες του συμπαθητικού κλάδου του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλά στην ύπαρξη διαφορετικών υποδοχέων, τους οποίους ονόμασε άλφα και βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς.



Χρονόγραμμα των επιτευγμάτων του 20^{ου} αι.

- 1911 η πρώτη επιτυχής νεφελοποίηση αδρεναλίνης
- 1920 οι πρώτοι εισπνευστές κεκαθαρμένης ατροπίνης
- 1924 εισπνοές εφεδρίνης (Μα –χουάγκ)
- 1930 εισπνεόμενη παπαβερίνη
- 1940 Η Ισοπρεναλίνη γίνεται διαθέσιμη για εισπνοές

νεφελοποιητές
συμπιεστούπου

κατ

στη

δεκ

το τ

συν

ρεο

μπο

λει

τάσε

240v. X

ηκε

στις

απο

παγ

Πο

λέμου για

εισπνοές δόσεων

Bronchovdrin



T

is the
of
limited
Voltage
I.C.

L. 761.

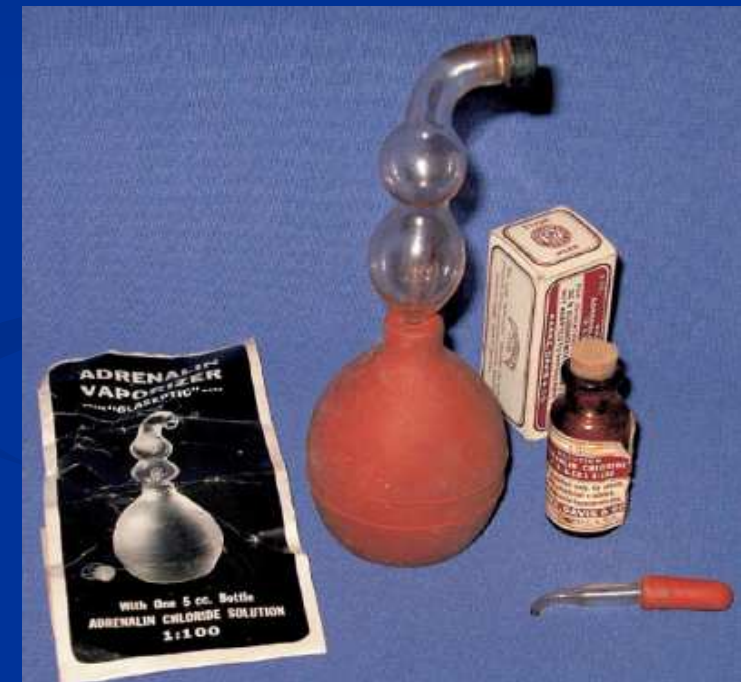
(Patent in Britain)



20ος αιώνας και η εισπνεόμενη επινεφρίνη

Ο νεφελοποιητής AsthmaNefrin για
εισπνοές επινεφρίνης σε διάλυμα 1:100
(1947).

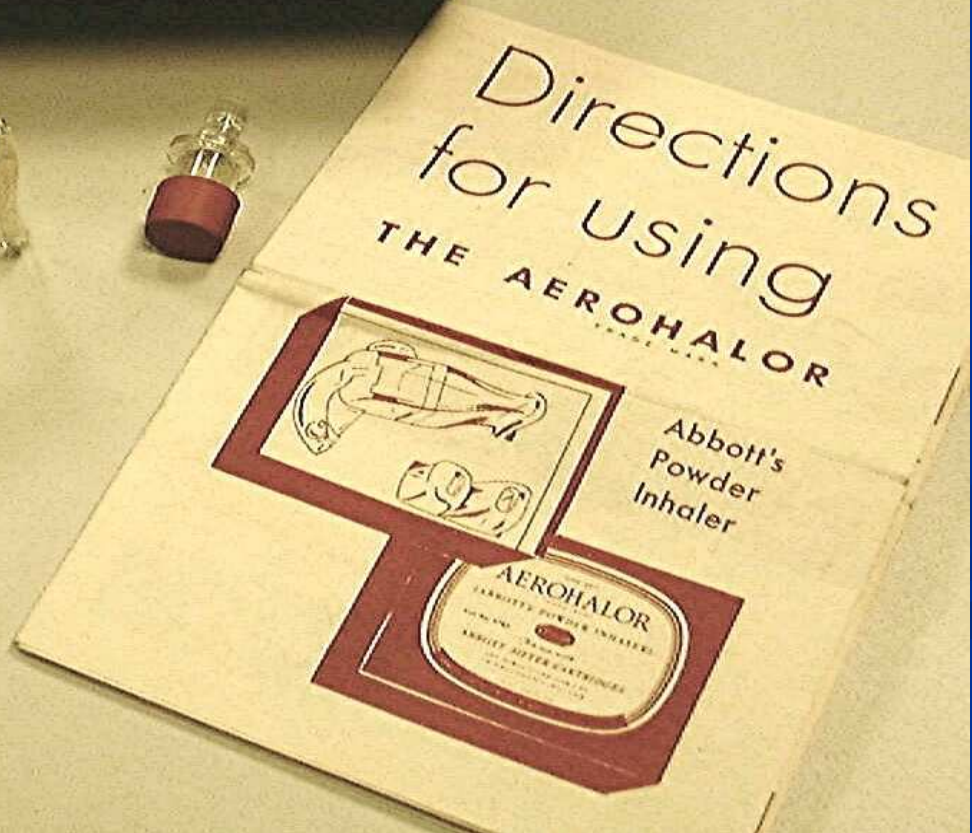
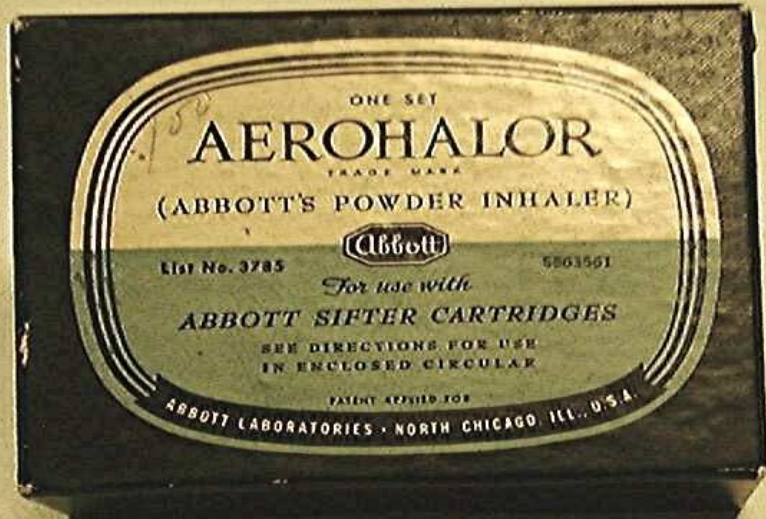
*«Η συσκευή εκνεφώνει το διάλυμα σε
σταγονίδια τόσο λεπτά που κυριολεκτικά
επιπλέουν στον αέρα. Το αναπνέετε εξ΄ισου
εύκολα με τη θαλασσινή αύρα και το διάλυμα
εξασφαλίζει την ανακούφισή σας ακριβώς
γιατί εισπνέεται πραγματικά»*



Στην εποχή της μαζικής εκβιομηχάνισης Θέλουμε έναν νεφελοποιητή...

- Φορητό
- Αναλώσιμο
- Να παράγει Μικρά εισπνεόμενα σωματίδια
- Μετρούμενη Δόση **Θέλουμε ένα pMDI**
- Πολλαπλών δόσεων
- Αξιόπιστο
- Εύκολος στη χρήση
- Οικονομικό

1948



1956

G.Maison, ιατρικός
σύμβουλος της εταιρείας
Riker (σήμερα 3M),

“Wh
med
for p



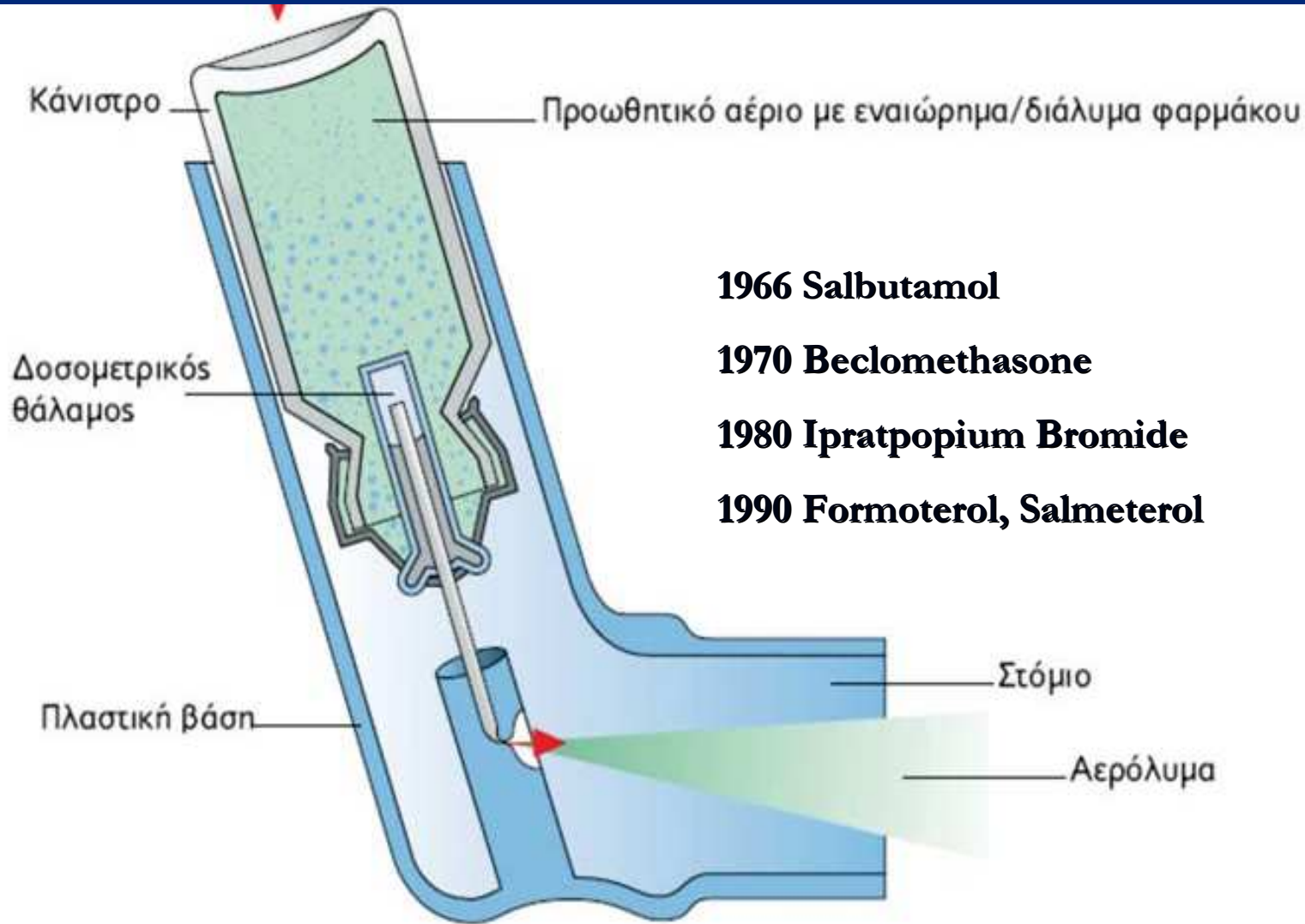
1966 Salbutamol

1970 beclomethasone

1980 Ipratropium Bromide

1990 Formoterol, Salmeterol

Συσκευές καθορισμένων δόσεων υπό πίεση (pMDI)



1966 Salbutamol

1970 Beclomethasone

1980 Ipratropium Bromide

1990 Formoterol, Salmeterol

‘80s και Αεροθάλαμοι

- Όλα τα μοντέλα αεροθαλάμων μειώνουν την εναπόθεση του φαρμάκου στον στοματοφάρυγγα ενώ οι αεροθάλαμοι μεγάλου όγκου (700ml) αυξάνουν σημαντικά και την εναπόθεση του φαρμάκου στους περιφερικούς αεραγωγούς
- Παρόλα αυτά, η συνεργασία του ασθενούς και ο συγχρονισμός της εισπνοής με την ενεργοποίηση της συσκευής εξακολουθούν να αποτελούν προβλήματα των MDI's ακόμα και με την προσθήκη αεροθαλάμου.

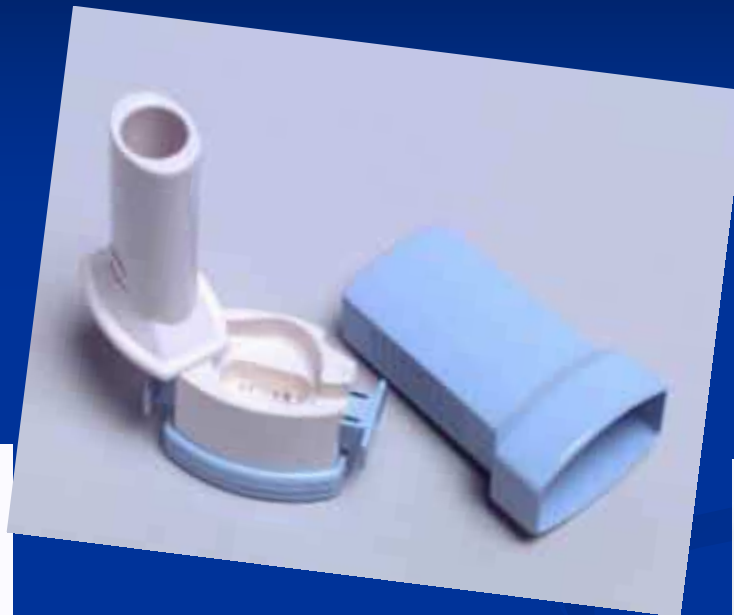


Η σταδιακή κατάργηση των προωθητικών CFC με τη συνθήκη του Μόντρεαλ (1987), συνέβαλλε αποφασιστικά στην προώθηση και ανάπτυξη της τεχνολογίας της εισπνοοθεραπείας

- Σκόνες**
- HFA προωθητικά ή**
- όχι προωθητικά**

Η 31/12/2008 ήταν η τελευταία διορία απόσυρσης όλων των παλαιού τύπου προωθητικού MDI's.

ΣΥΣΚΕΥΕΣ DPI





- Η χρήση υδρο-φθοριο-αλκανίων (HFA) άλλαξε τις μηχανικές και φυσικές ιδιότητες των εισπνεομένων διαλυμάτων. Τα HFA αποδίδουν θερμότερο και βραδύτερο αερόλυμα που ερεθίζει λιγότερο τον ασθενή.
- Έγινε δυνατή η παρασκευή διαλυμάτων με πολύ μεγαλύτερο ποσοστό μικροσωματιδίων σε κάθε δόση και μεγαλύτερη εναπόθεση του φαρμάκου στους περιφερικούς αεραγωγούς .
- Η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε δόση μπορούσε τώρα να μειωθεί κατά 50%

Η άλλη λύση;

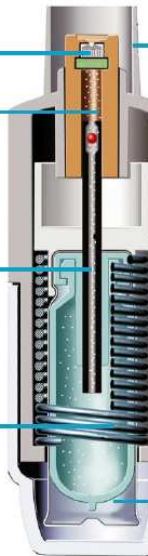
Schematic diagram of R

Uniblock

Dosing chamber

Capillary tube

Spring



Respimat[®] Soft
Mist[™] Inhaler

μιο

στημα ακροφυσίων
block

συμμετρικός θάλαμος
μπί απελευθέρωσης δόσης

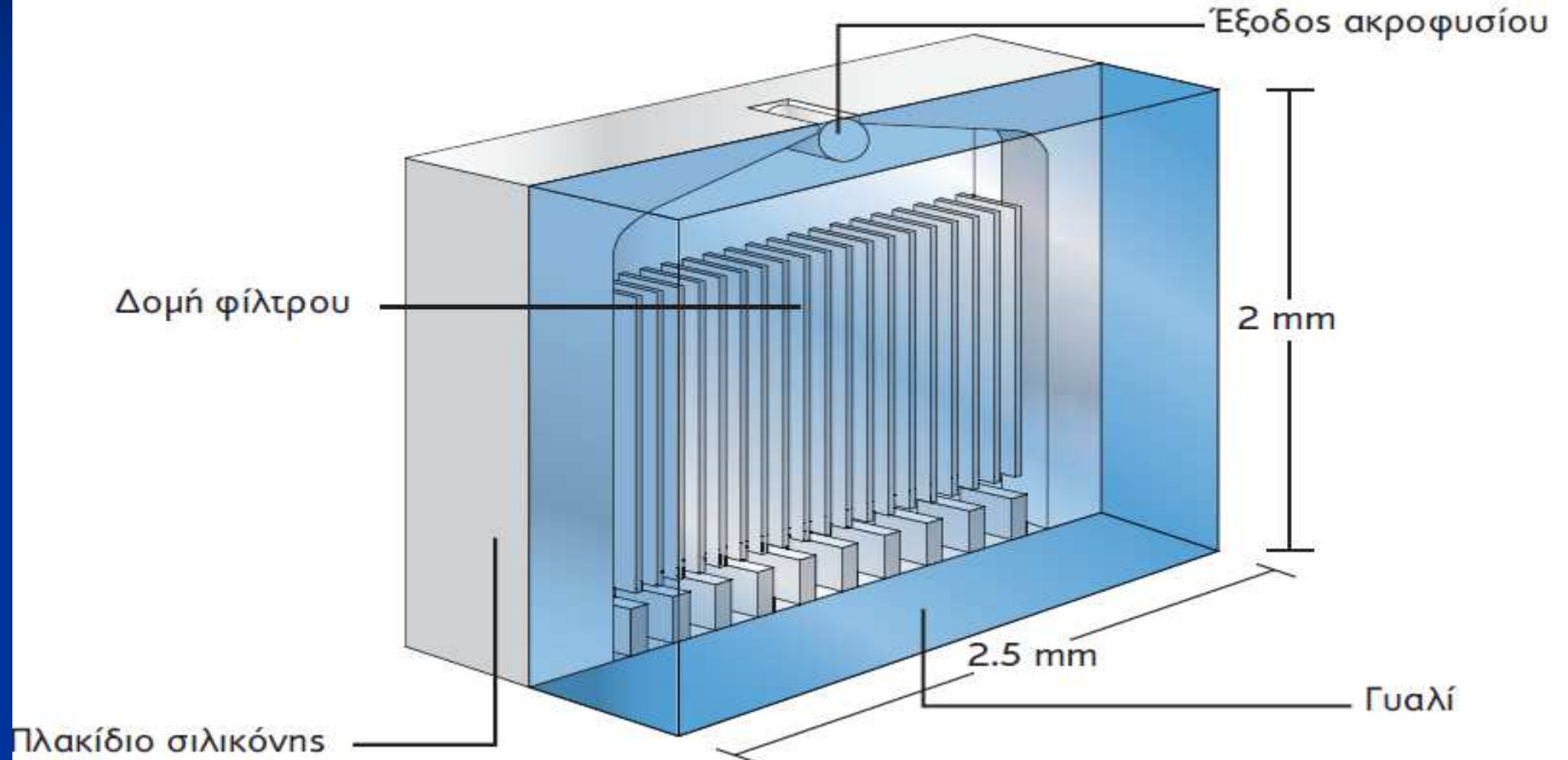
κοιδής σωλήνας

ω περίβλημα

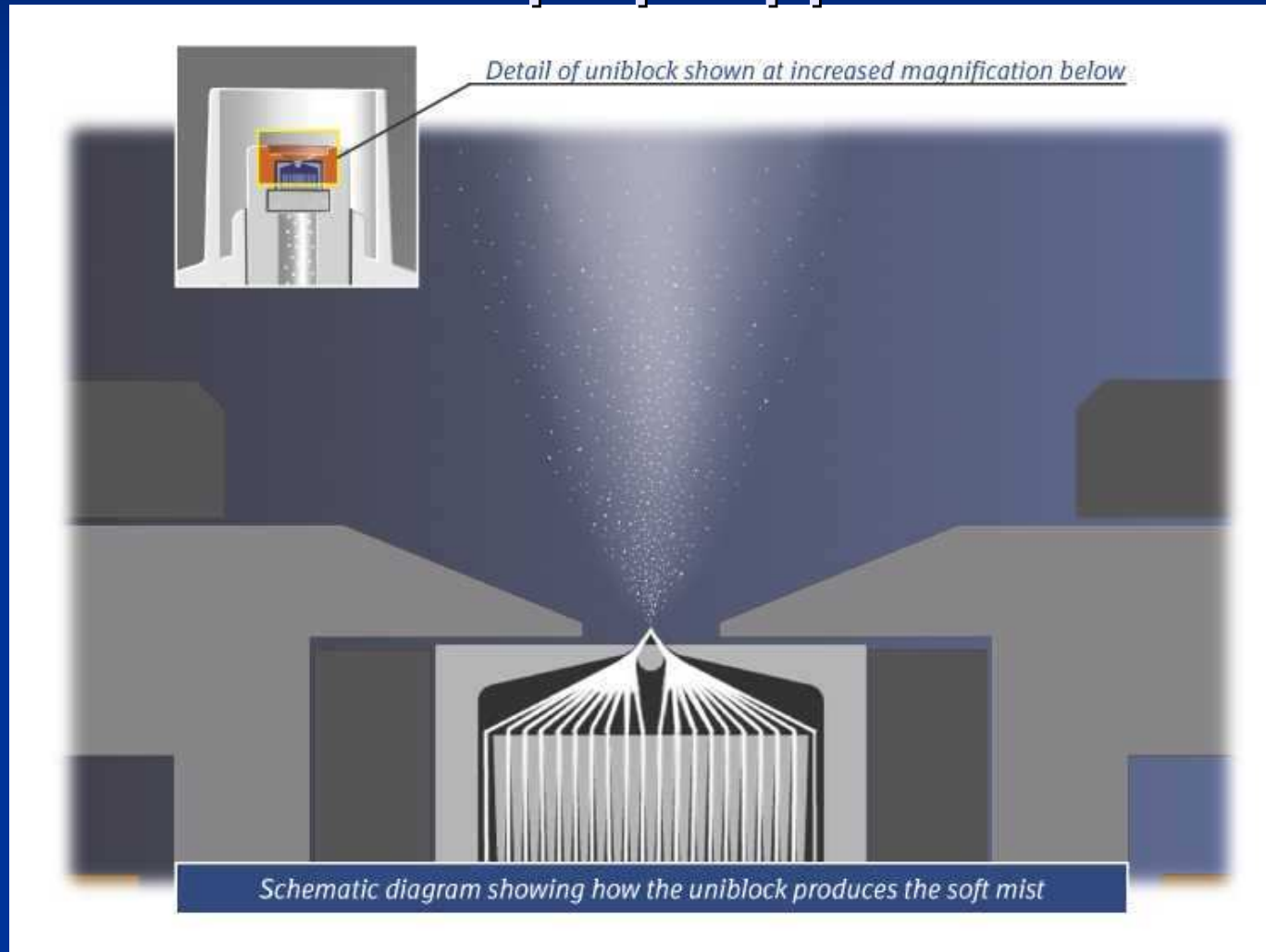
φανής βάση

ιτήριο

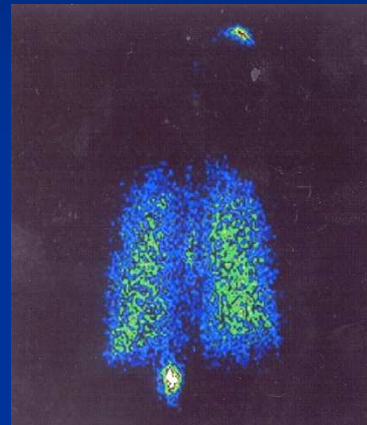
Σύστημα ακροφυσίων Uniblock Respimat®



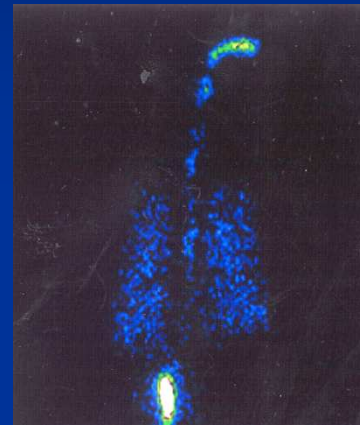
Uniblock – Παράγει δύο λεπτές συγκλίνουσες δέσμες υγρού που συγκρούονται μεταξύ τους υπό καθορισμένη γωνία



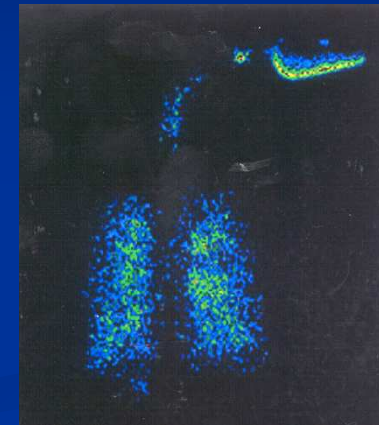
Μεγαλύτερη πνευμονική εναπόθεση με την αναπνευστική συσκευή Respimat[®] versus CFC-pMDI



Respimat[®]



MDI



MDI plus
Aerochamber

Πνευμονική εναπόθεση (%)	39.2	11.0	9.9
Στοματοφαρυγγική εναπόθεση (%)	37.1	71.7	3.6

CFC-pMDI=chlorofluorocarbon-pressurized metered-dose inhaler.

Newman SP, et al. *Chest* 1998;113:957-963.

Ένδειξη-Δοσολογία Spiriva Respimat®

- Βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΧΑΠ
- Η χορηγούμενη δόση είναι 2.5 μg τιοτροπίου ανά εισπνοή
- Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 5μg τιοτρόπιο που χορηγείται μία φορά ημερησίως ως δύο εισπνοές των 2.5 μg, την ίδια ώρα της ημέρας



Ευχαριστώ

