

УДК 616-78

ЗМЕНШЕННЯ ВТРАТ ЛІКІВ ПРИ НЕБУЛАЙЗЕРНІЙ ТЕРАПІЇ

Козяр Василь Васильович

kozyarvasilij@gmail.com

Вовянюк Світлана Ігорівна

sivovianko@gmail.com

Сетченко Катерина Юріївна

setchenko.k@gmail.com

Кафедра біомедичної інженерії

Національного технічного університету

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,

м. Київ, Україна

Реферат – Небулайзери широко застосовуються при лікуванні захворювань дихальної системи. В медичній практиці і в побуті використовують інгалятори різних типів. Найпоширенішими є компресорні інгалятори постійної дії. Використання таких інгаляторів у пацієнтів різних вікових груп не становить труднощів. Вони не вимагають спеціальної підготовки для користування такими приладами. Основною перевагою інгаляційної терапії є постачання ліків у вигляді аерозолю безпосередньо в осередок запалення. При цьому виключається ефект першого пасажу лікарських засобів через печінку. Розміри аерозольних часток, які генеруються небулайзерами, лежать в широких межах, однак найбільше терапевтичне значення мають частки розміром 1–10 мкм. Робота інгалятора в постійному режимі не є економічною. Відбуваються втрати ліків з-за періодичності вдихів. Як наслідок, подовжується термін лікування і зменшується його ефективність. Крім того, надходження аерозолю лікарських препаратів в оточуюче середовище може мати негативний вплив на сторонніх осіб у вигляді реакцій непереносимості. Ще один негативний наслідок – зростання вартості лікування. Для усунення зазначених недоліків інгаляторів постійної дії проведено, як приклад, удосконалення поширеної моделі інгалятора. Суть удосконалення – забезпечення роботи інгалятора в періодичному режимі, із змінами частоти дихальних циклів та співвідношення тривалості фази вдиху і видиху. Для цього використаний модуль Arduino Nano та сенсорна панель керування із відповідним програмним забезпеченням. Експериментальне випробування модернізованого інгалятора підтвердило ефективність застосованих технічних рішень.

Ключові слова – аерозоль, інгалятор, легеневі захворювання, періодичний режим, Arduino Nano.

I. ВСТУП

Під час вірусних епідемій є велика потреба в лікуванні органів дихання. Для цього, поряд з іншими методами, широко застосовують небулайзери різного типу. Основна перевага інгаляційної терапії – постачання ліків у вигляді аерозолю безпосередньо в осередок запалення.[1,2] Ефективність такого лікування зумовлена відсутністю ефекту першого пасажу. Він спостерігається при прийомі ліків всередину, коли печінка знешкоджує переважну кількість лікарського препарату. Крім того, завдяки великій сумарній площі аерозольних часток надходження ліків через слизову оболонку дихальних шляхів відбувається інтенсивно. Позитивною стороною інгаляційної терапії є також те, що у вигляді аерозолю в легені можна доправити ліки

самих різних типів, від антибіотиків до бронхолітиків.[2] Лікування найбільш ефективно, якщо розміри аерозольних часток становлять

1–5 мкм. Більші частки осідають на слизовій оболонці ротової порожнини, ротоглотки, гортані, а більш дрібні залишаються зваженими в повітрі і при видиху потрапляють назовні. Найчастіше в медичній практиці та побуті використовуються інгалятори постійної дії.[3] При їх функціонуванні має місце втрата великої кількості ліків з-за періодичності спонтанного дихання пацієнтів. Тому доцільним є модифікація інгаляторів постійної дії таким чином, щоб забезпечити періодичну подачу ліків, зі зміною частоти дихальних циклів та співвідношення тривалості фази вдиху і видиху.

II. ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

Для потреб медичної практики і використання в побуті промисловість пропонує широкий ряд інгаляторів, з якого найбільш поширеними є струменеві компресорні небулайзери.[3,4]

Існують три принципи конструкції струменевих небулайзерів: конвекційні, синхронізовані і такі, що активуються вдихом.[3,4,5] Конвекційні небулайзери продукують аерозоль постійно. Через це у дихальні шляхи надходження аерозолу відбувається тільки у фазі вдиху. Як наслідок, при застосуванні небулайзерів цього типу втрачається 50% і більше препарату. Фізіологічно фаза видиху триває довше, ніж вдих і тому більша частина аерозолу надходить у оточуюче повітря. Лише приблизно 7% утвореного аерозолу надходить у легені хворого.[6] Тому для досягнення ефекту потрібен тривалий час інгаляції. Крім того, лікарські засоби, які розпилюються, стають доступними для оточуючих, що не завжди корисно. Рациональним може бути проведення інгаляцій в окремому приміщенні. Недоліком струменевих інгаляторів є також великий залишковий обсяг препарату.[7] Надійність, простота, невелика вартість конвекційних небулайзерів – все це сприяє широкому використанню їх в медичній практиці. При застосуванні компресорних інгаляторів безперервної дії немає потреби синхронізувати вдихи із моментами дозування ліків, що потрібно при використанні інгаляторів періодичної дії.[2]

Ефективність надходження аерозолу в різні відділи дихальної системи залежить від розмірів частинок. Альвеол досягають частки розмірами 1–2 мкм і до всіх небулайзерів висувається вимога, щоб не менше 50% частинок становили респірабельну фракцію аерозолу, були розміром від 1 до 5 мкм.[8]

Робота компресорних небулайзерів ґрунтується на принципі Вентурі. Потік повітря, проходячи через вузький отвір, створює негативний тиск. Це призводить до засмоктування рідини в повітряний потік. При високій лінійній швидкості потоку рідина розривається на частинки первинного аерозолу. Надалі ці частинки натрапляють на перешкоду, у результаті чого утворюється вторинний аерозоль. Частки вторинного аерозолу мають розміри 0,5–10 мкм і становлять лише 0,5% від аерозолу первинного. Решта первинного аерозолу (99,5%) повертається в камеру небулайзера для повторного розпилення.[9]

Небулайзери, що активуються – це інгалятори, що посилюють потік газу під час вдиху. У цьому типі компресорних приладів інтенсивність продукції аерозолу змінна, досягаючи максимуму під час вдиху. Зміну продуктивності забезпечує спеціальний клапан в зоні утворення аерозолу. Під час вдиху він збільшує потік до 30–100 л/хв. При цьому зростає фракція частинок розміром менше 5 мкм. Під час видиху інтенсивність генерації аерозолу зменшується. Як наслідок, збільшується на 19% надходження препарату в легені та на 30% зменшуються втрати ліків. Такі інгалятори більш коштовні, порівняно з конвекційними і чутливі до інспіраторного потоку пацієнта. Також, при використанні в'язких розчинів, продуктивність активованих вдихом інгаляторів недостатня.[9,10]

В небулайзерах, синхронізованих з диханням, генерація аерозолу триває у фазу вдиху. Це досягається додаванням в пристрій спеціальних датчиків тиску, потоку або обох, що ускладнює конструкцію інгалятора і підвищує його вартість. Очікувалося, що при використанні дозиметричних або в комплекті із спейсером мультидозових небулайзерів майже 100% лікарської речовини будуть потрапляти в легеневу систему. Однак, втрати препарату все ж

відбуваються, тому що деяка його кількість потрапляє в оточуюче середовище із видихуваним повітрям.[11,12] Наслідком ускладнення конструкції є суттєве збільшення вартості дозиметричних інгаляторів.[13,14]

III. ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Для найпоширеніших моделей інгаляторів – струменевих компресорних, характерним є суттєва втрата лікарських засобів під час інгаляції. Наслідок цього – зменшення ефективності і подовження терміну лікування, збільшення витрат на терапію, контамінація оточуючого середовища. При використанні небулайзерів, що активуються вдихом, та дозиметричних небулайзерів втрати ліків зменшуються. Але через складність конструкції експлуатація та обслуговування цих інгаляторів викликає певні труднощі. В таких інгаляторах відмічається залежність генерації аерозолу від інспіраторного потоку пацієнта і недостатня продукція аерозолу із в'язких розчинів. Крім того, суттєвим недоліком є висока вартість дозиметричних і активованих вдихом небулайзерів. Тому доцільним може бути переведення найбільш поширених і доступних конвекційних струменевих компресорних інгаляторів в періодичний режим генерації аерозолу у відповідності із фазами дихального циклу.

IV. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення ефективності інгаляційної терапії за рахунок зменшення втрат лікарських засобів при функціонуванні компресорних інгаляторів в періодичному режимі.

V. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проведена модернізація наявного на ринку компресорного інгалятора популярної моделі із живленням 12 В від зовнішнього адаптера. Модернізація полягала в переводі

інгалятора в періодичний режим згідно налаштувань користувача. Для модернізації використали модуль Arduino Nano, контролер ТВ 6612 та емнісну сенсорну панель ТТР224. Програмування Arduino Nano проведене з використанням пакету (бібліотеки) прикладних програм Arduino-1.8.16-windows. Блок-схема розробки показана на рис. 1.

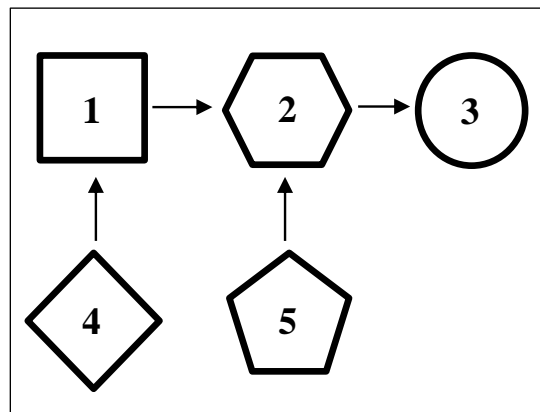


Рис. 1 – Блок-схема розробки.
1. Модуль Arduino Nano. 2. Контролер ТВ6612.
3. Мотор. 4. Джерело живлення 12 В.
5. Панель управління ТТР224.

На основі наведеної блок-схеми була розроблена загальна схема переведення інгалятора в періодичний режим функціонування (рис. 2).

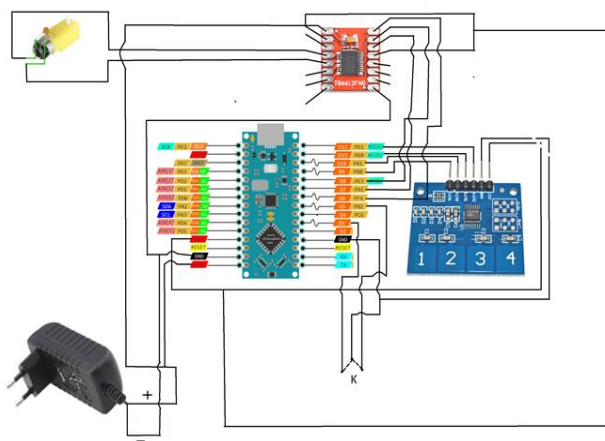


Рис. 2 – Загальна схема модернізації інгалятора

Модуль Arduino Nano та контролер ТВ6612 були розміщені в корпусі інгалятора, а сенсорна панель, для оперативності керування, була закріплена на його корпусі, як показано на рис. 3.



Рис.3 – Загальний вигляд модернізованого інгалятора

Програмні скетчі, створені на основі пакету Arduino-1.8.16-windows, забезпечували роботу інгалятора з різною частотою та з різним співвідношенням тривалості вдиху і видиху (пауз). Для експериментальної перевірки ефективності постачання ліків у вигляді аерозолу вибрані наступні частоти вмикання інгалятора: 30, 24, 20, 15, 12, 7,5, 6 за хв.; та наступні співвідношення вдих / видих: 2:3, 1:3, 1:2, 1:1,5, 1:1, 2:2, 4:4, 5:5. Експериментальні інгаляції проводилися при первинному об'ємі заповнення 5 мл, тривалість кожної інгаляції – 10 хв. У всіх режимах проводилось по 10 інгаляцій фізіологічним розчином з наступним підрахунком середніх значень. Вимірювався залишковий об'єм із точністю 0,1 мл, розраховувалися загальні витрати, витрати розчину за 1 хвилину інгаляції та витрати за 1 вдих. Значення, отримані при різних режимах інгаляції, опрацьовані згідно правил варіаційної статистики, порівнювалися між собою. Також, для порівняння використовувалися

дані, отримані при постійній інгаляції. Різниця вважалася достовірною при $P < 0,5$.

VI. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні інгаляцій в постійному режимі середні витрати розчину становили $3,65 \pm 0,1$ мл. Зважаючи на те, що в нормі співвідношення тривалості вдиху до тривалості видиху становить 1 : 2, можна вважати, що в легені хворого при цьому потрапляє 1,22 мл. Таке значення в подальшому використовувалось для порівняльної оцінки періодичних режимів інгаляції. Результати експериментальних інгаляцій наведені в табл. 1.

Таблиця 1 – Витрати розчину при різних режимах інгаляції

Режим I : O, с	Частота вдихів, /хв.	Залишок, мл	Витрати, мл	Витрати порівняно з постійним режимом, %
2 : 3	12	2,5	2,5*	205
1 : 3	15	2,3	2,7*	221
1 : 2	20	1,9	3,1*	254
1 : 1,5	24	2,8	2,2*	180
1 : 1	30	2,9	2,1*	172
2 : 2	15	2,6	2,4*	197
4 : 4	7,5	3,0	2,0*	164
5 : 5	6	3,1	1,9*	156

* $P < 0,05$

Результати експериментів показали, що при роботі інгалятора в періодичних режимах суттєво збільшується надходження розчину у вигляді аерозолу в дихальні шляхи пацієнта. Це спостерігається навіть при низькій частоті дихальних циклів 6–8 за хвилину. Таким чином, використання інгаляторів в постійному режимі не є раціональним. Якщо розташувати досліджені періодичні режими інгаляції за ступенем ефективності постачання розчину, то отримаємо ряд, наведений в табл. 2.

Таблиця 2 – Пріоритетність періодичних режимів інгаляції.

Пріоритет	Режим I : O, с	Частота вдихів, /хв.	Витрати, мл	Витрати порівняно з постійним режимом, %
1	1 : 2	20	2,5*	254
2	1 : 3	15	2,7*	221
3	2 : 3	12	3,1*	205
4	2 : 2	15	2,2*	197
5	1 : 1,5	24	2,1*	180
6	1 : 1	30	2,4*	172
7	4 : 4	7,5	2,0*	164
8	5 : 5	6	1,9*	156

* P < 0,05

Приймаючи до уваги налаштовані частоти дихання, можна рекомендувати перші чотири режими для лікування дорослих, наступні два – для терапії дітей. Останні два режими немає сенсу використовувати через їх нефізіологічність.

VII. ВИСНОВКИ

1. Небулайзерна терапія є ефективним методом лікування захворювань дихальної системи, тому що забезпечує надходження ліків безпосередньо в осередок захворювання і виключає ефект першого їх пасажу через печінку.

2. Суттєвим недоліком найбільш поширених компресорних інгаляторів постійної дії є значні втрати лікарських засобів.

3. Для переведення в періодичний режим, доцільно виконати модифікацію компресорного інгалятора з використанням модуля Arduino Nano та сенсорної панелі ТТР224.

4. При випробуванні модифікованого інгалятора встановлено, що надходження ліків в дихальні шляхи, залежно від частоти дихальних циклів, збільшується на 72 – 154%, порівняно із безперервною інгаляцією.

5. Після модернізації інгалятор забезпечує потрапляння в дихальну систему в 2,5 рази більшого об'єму препарату, якщо порівнювати дозу із стандартною інгаляцією. Передбачається, що для забезпечення коректної схеми лікування коригування дози інгаляції або кількості ліків визначається лікарем.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Пацієнти участі в дослідженні не приймали.

ORCID ID та внесок авторів.

0000-0002-6252-6660 (A, D, F) Kozyar Vasyl

0000-0002-6889-3197 (D, E, F) Vovianko Svitlana

0009-0005-1064-2482 (B, C) Setchenko Kateryna

A – Концепція роботи та дизайн, B – аналіз даних, C – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003. “Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень // Велес. Київ. – 2003. – С. 42–102.
2. Гаврисюк В. К. та ін. Бронхіальна астма. Хронічне обструктивне захворювання легень. / Ред. Феценко Ю. І. – Київ: Доктор-Медіа Груп, 2018. – 220 с. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/books/Feschenko2018.pdf>
3. Фелді Д. О., Козяр В. В. Застосування небулайзерів для лікування легневих захворювань // Біомедична інженерія і технологія. – 2022. – 7, № 1, С. 1–7. DOI: [10.20535/2617-8974.2022.7.266784](https://doi.org/10.20535/2617-8974.2022.7.266784)
4. Добрянський Д. В., Гуменюк Г. Л., Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Тарченко І. П., Кузьменко Н. М. Небулайзерна терапія: практичні аспекти // Астма та алергія. – 2018. – С. 54–62. DOI: [10.31655/2307-3373-2018-3-54-62](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2018-3-54-62)

5. Феценко Ю. І., Яшина Л. А., Туманов А. М. Оптимізація інгаляційної терапії за рахунок сучасних технологій в постачальних пристроях // Астма та алергія. – 2004. – С. 28–37.
6. Eber E., Midulla F., editors. Paediatric Respiratory Medicine: Handbook. – European Respiratory Society, 2013. – 719 p.
7. Murphy A. C. Inhalers: to switch or not to switch? That is the question // Thorax. – 2020. – 75. – P. 1–3. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2019-214220](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214220)
8. ДСТУ EN 13544-1:2015 Обладнання для дихальної терапії. Частина 1. Інгаляційні системи та їх компоненти (EN 13544-1:2007+A1:2009, IDT).
9. Pirozynski M., Sosnowski T. R. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2016. – 13. – P. 1559–1571. DOI: [10.1080/17425247.2016.1198774](https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198774).
10. Laube B. L. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. // Eur Respir J. – 2011. – P. 13–31. DOI: [10.1183/09031936.00166410](https://doi.org/10.1183/09031936.00166410)
11. MacGiolla E, Joyce M., O'Sullivan A., McGrath J.A., MacLoughlin R. An in vitro investigation into the release of fugitive medical aerosols into the environment during manual ventilation // J Hosp Infect. – 2021, **108**. – P. 135–141. DOI: [10.1016/j.jhin.2020.11.029](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.029).
12. Geller D. E. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler // Respir Care. – 2005. – **50**, № 10. – P. 1313–1322.
13. Kumar R., Mehta P., Shankar K. R. et al. Nanotechnology-assisted metered-dose inhalers for high-performance pulmonary drug delivery applications // Pharm Res. – 2022. – **39**, № 11. – P. 2831–2855. DOI: [10.1007/s11095-022-03286-y](https://doi.org/10.1007/s11095-022-03286-y)
14. Hess D.R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma // Respir. Care. – 2008. – 53, № 6. – P. 699–723.

UDC 616-78

REDUCTION OF DRUG LOSSES DURING NEBULIZER THERAPY

Vasyl Kozyar

kozyarvasilij@gmail.com

Svitlana Vovianko

sivovianko@gmail.com

Kateryna Setchenko

setchenko.k@gmail.com

Department of Biomedical Engineering
National Technical University of Ukraine
"Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

Kyiv, Ukraine

Abstract - Nebulizers are widely used in the treatment of diseases of the respiratory system. Various types of inhalers are used in medical practice and in everyday life. The most common are continuous action compressor inhalers. The use of such inhalers in patients of different age groups is not difficult. They do not require special training to use such devices. The main advantage of inhalation therapy is the delivery of drugs in the form of an aerosol directly to the source of inflammation. At the same time, the effect of the first passage of drugs through the liver is excluded. The sizes of aerosol particles generated by nebulizers vary widely, but particles with a size of 1–10 microns have the greatest therapeutic value. Operation of the inhaler in constant mode is not economical. Medicines are lost due to the periodicity of inhalations. As a result, the duration of treatment is extended and its effectiveness decreases. In addition, the introduction of an aerosol of medicines into the environment can have a negative effect on outsiders in the form of intolerance reactions. Another negative consequence is the increase in the cost of treatment. In order to eliminate the mentioned shortcomings of constant-acting inhalers, an improvement of the common model of the inhaler was carried out, as an example. The essence of the improvement is to ensure the operation of the inhaler in periodic mode, with changes in the frequency of respiratory cycles and the ratio of the duration of the inhalation and exhalation phases. For this, an Arduino Nano module and a touch control panel with the appropriate software are used. Experimental testing of the modernized inhaler confirmed the effectiveness of the applied technical solutions.

Key words – aerosol, inhaler, pulmonary disease, intermittent mode, Arduino Nano.