

Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии

В.В. Архипов, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>, arkhipov@gmx.us

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Резюме

Эффективность ингаляционной терапии может значительно снижаться из-за целого ряда проблем. Так, ошибки при выполнении ингаляции могут на 22–95% по сравнению с оптимальным значением снизить дозу доставляемого препарата у больных, допускающих технические погрешности при использовании ингалятора. Субоптимальная скорость потока на вдохе у ряда больных хронической обструктивной болезнью легких и астмой часто является причиной технических ошибок во время ингаляции. При этом обучение пациентов не дает ожидаемого результата, так как в основе снижения потока – высокая гиперинфляция и ослабление дыхательной мускулатуры. Применение устаревших в техническом плане ингаляторов – еще одна существенная причина снижения эффективности терапии. Обучение пациентов и даже перевод на другой ингалятор не всегда позволяют увеличить эффективность терапии. Респимат – принципиально новое средство доставки, представленное в 2004 г., позволяет доставить в дыхательные пути от 39 до 67% от номинальной дозы, при этом степень легочной депозиции не зависит от потока на вдохе, а легочная депозиция препарата не снижается по мере усиления обструкции. По сравнению с порошковыми ингаляторами Респимат создает меньшее сопротивление потоку воздуха на вдохе. Кроме того, Респимат – активное устройство, которое не требует от больного усилий для перемещения аэрозольных частиц. Эти особенности позволяют рассматривать Респимат в качестве нового стандарта устройства для ингаляционной терапии. Настоящий обзор ставит своей целью познакомить читателей с основными особенностями ингалятора и результатами последних исследований.

Ключевые слова: техника ингаляций, доставка препарата, поток на вдохе, размер частиц, легочная депозиция

Для цитирования: Архипов В.В. Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(16):32–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-32-37>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Respimat as the new standard for inhalation therapy devices

Vladimir V. Arkhipov, <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>, arkhipov@gmx.us

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The effectiveness of inhalation therapy can be significantly reduced by a number of problems. For example, inhalation technique errors can reduce the dose delivered by 22–95% compared to the optimal value in patients with technical errors in the use of the inhaler. Sub-optimal inspiratory flow rates in a number of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma are often the cause of technical errors during inhalation. Patient education does not produce the expected results, as the underlying cause of reduced flow is high hyperinflation and weakening of the respiratory musculature. The use of technologically outdated inhalers is another significant cause of reduced therapy effectiveness. Patient education and even conversion to a different inhaler do not always increase the effectiveness of therapy. Respimat, a brand new delivery agent introduced in 2004, allows 39% to 67% of the nominal dose to be delivered to the airways, while the degree of pulmonary deposit is independent of inspiratory flow and pulmonary drug deposit does not decrease with increasing obstruction. Compared to powder inhalers, Respimat creates less resistance to airflow on inhalation. In addition, Respimat is an active device that requires no effort on the part of the patient to move the aerosol particles. These features make Respimat the new standard for inhalation therapy. This review aims to familiarise readers with the main features of the Respimat and the latest research findings.

Keywords: inhalation technique, drug delivery, inspiratory flow, particle size, pulmonary deposition

For citation: Arkhipov V.V. Respimat as a new standard for inhalation therapy devices. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-32-37>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Назначая препараты в виде ингаляций, врач должен учитывать, что количество препарата, достигшего дыхательных путей, у разных пациентов может отличаться в несколько раз, что, разумеется, отражается на эффективности терапии астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Следует выделить несколько причин вариабельности. Во-первых, доставка препарата может снизиться на 22–95% по сравнению с оптимальным значением у больных, допускающих технические погрешности при использовании ингалятора [1]. Систематический обзор 144 публикаций показал, что плохая техника ингаляций отмечается у 31% больных [2], причем доля больных с серьезными ошибками не изменилась за последние 20 лет. Повторное обучение больных правилам выполнения ингаляции не дает стойкого эффекта: число ошибок заметно увеличивается уже спустя 12 нед. после обучения [3]. При этом частота ошибок заметно ниже (на 37%) у больных с высшим образованием [4].

Во-вторых, важной проблемой является неспособность больных обеспечить достаточный поток на вдохе через порошковый ингалятор. Проблема усугубляется тем, что врач, наблюдая за выполнением вдоха, не может распознать больных с субоптимальным потоком на вдохе, а приборы, позволяющие измерить объемную скорость при вдохе через ингалятор, пока недоступны в нашей стране [5]. Больные ХОБЛ с субоптимальным потоком на вдохе достоверно чаще совершают технические ошибки во время ингаляции, обострения у этих больных отмечаются почти в два раза чаще по сравнению с больными с оптимальным потоком [6]. Обучение не способно обеспечить увеличение потока на вдохе [7], так как причинами сниженного потока являются высокая гиперинфляция и снижение усилия дыхательной мускулатуры [5].

И наконец, степень доставки препарата зависит от технических особенностей ингалятора, в частности от размеров частиц, которые создает устройство, физических свойств аэрозольных частиц (порошок, суспензия или раствор) и от скорости потока частиц на выходе из ингалятора [8]. Так, например, легочная депозиция препаратов после вдоха через дозированный аэрозольный ингалятор составляет от 8 до 53% от отмеренной дозы [9].

Таким образом, успешная ингаляционная терапия должна опираться на правильный выбор ингалятора с учетом таких характеристики, как:

1) относительно низкая частота потенциальных ошибок при выполнении ингаляции;

2) способности ингалятора эффективно доставить препарат в дыхательные пути даже у больных с низким потоком на вдохе;

3) оптимальный размер частиц и выделение аэрозоля со скоростью, равной скорости обычного вдоха пациента.

Респимат – ингалятор, относимый к классу жидкостных устройств, оптимальным образом отвечает перечисленным требованиям, что позволяет рассматривать его как новый стандарт ингалятора для применения у широкого ряда больных ХОБЛ и астмой [10]. Настоящий обзор ставит своей целью рассмотреть основные особенности ингалятора и результаты последних исследований.

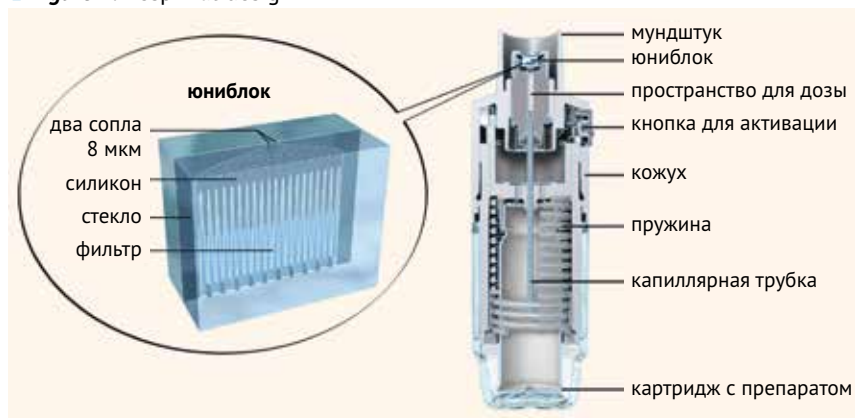
ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ И ТЕХНИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО РЕСПИМАТА

Первый прототип Респимата был создан в 1991 г., но к моменту появления в медицинской практике в 2004 г. этот ингалятор претерпел значительные технологические усовершенствования, которые позволяют оценивать его как один из наиболее совершенных современных ингаляторов [11]. Конструкция Респимата показана на рис. 1.

Респимат относится к классу жидкостных ингаляторов. Он объединяет в себе лучшие качества дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) – простоту, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию и положительные свойства небулайзера: ингалятор медленно (около 1,5 сек) выделяет аэрозоль, таким образом у больных не возникает проблем с координацией дыхания в процессе ингаляции.

В обычных ДАИ выделение аэрозоля происходит под воздействием давления, которое создает внутри баллончика испаряющийся пропеллент. В среднем это давление составляет 3–5 атм. Размеры сопла, через которое препарат покидает ингалятор, должны соответствовать уровню давления: при относительно низком давлении сопло ингалятора должно быть относительно широким, иначе жидкость будет выделяться по каплям, а образование аэрозольного облака станет невозможным. Поэтому диаметр сопла в ДАИ колеблется в пределах от 0,15 до 0,6 мм [12]. В результате через относительно широкое сопло препарат выделяется с большой скоростью, которая в точке на расстоянии 10 см от ингалятора составляет от 10 до 30 м/с, то есть 35–110 км/ч [8, 13]. Двигаясь с такой скоростью, частицы по инерции сталкива-

● **Рисунок 1.** Конструкция Респимата
● **Figure 1.** Respi-mat design



ются с задней стенкой глотки. В результате большая часть дозы (от 50 до 80% [14]) осаждается в ротоглотке, проглатывается со слюной и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, вызывая нежелательные системные эффекты. Кроме того, доза препарата из ДАИ выделяется очень быстро – в среднем за 0,1–0,2 сек, что создает трудности для правильной координации вдоха [13].

Давление в Респимате создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм [15]. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлинняется до 1,5 сек [8, 13].

Скорость, с которой аэрозольные частицы покидают Респимат, примерно соответствует скорости спокойного вдоха, что уменьшает турбулентность потока и риск столкновения частиц с поверхностью ротоглотки [8]. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронходилататоров [16].

Кроме того, длительное выделение препарата компенсирует недостатки в координации вдоха, которые при ингаляциях через ДАИ допускают 40–50% больных [17]. В результате по сравнению с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях. В исследованиях с радиоактивной

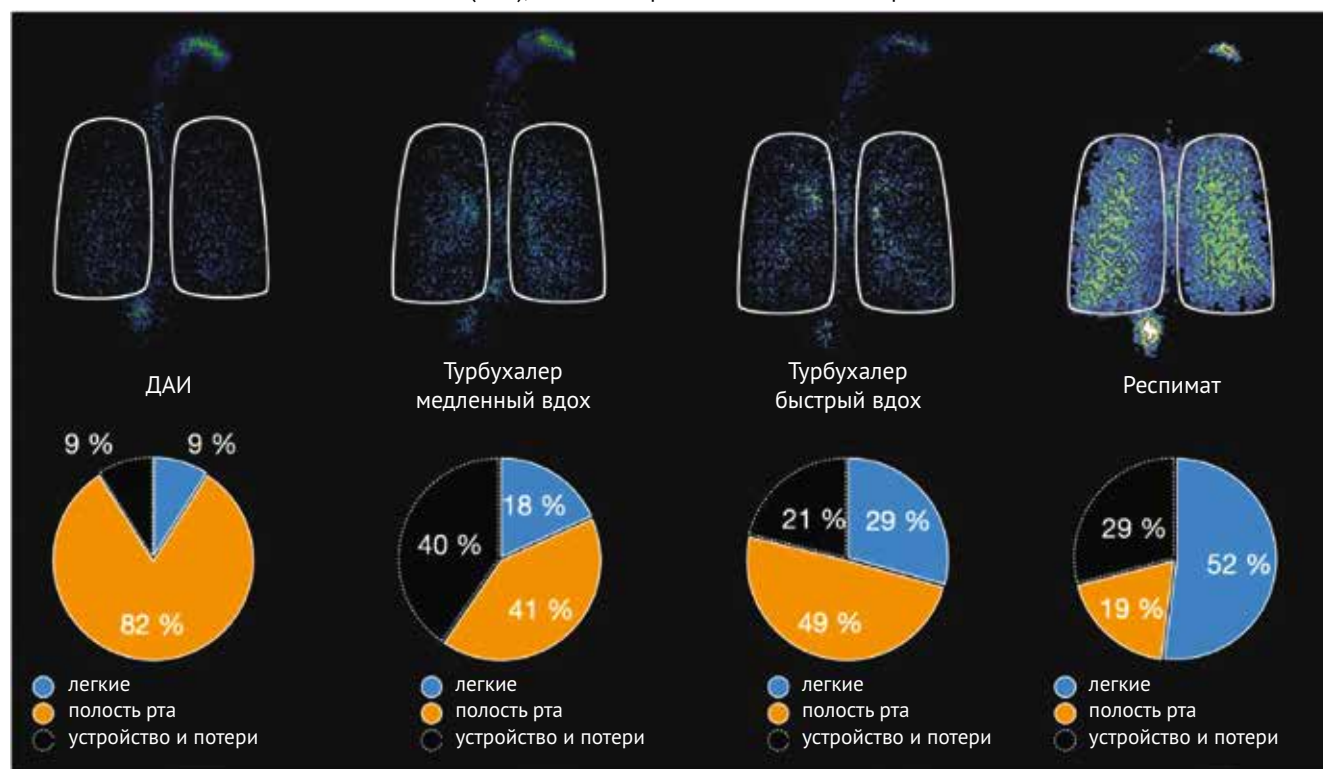
меткой легочная депозиция после ингаляции через Респимат составляет 52%, при этом в ротоглотке больного задерживается только 19% препарата – это одно из самых удачных соотношений между депозицией в легких и в полости рта для современных ингаляторов (рис. 2) [18].

Моделирование потока в дыхательных путях больных астмой показало, что по уровню легочной депозиции Респимат существенно превосходит такие ингаляторы, как Бризхалер, Джетуэйр и Эллипта [19–21] (рис. 3). Также важно отметить, что при ингаляции через Респимат степень легочной депозиции у больных ХОБЛ с обострением практически не отличается от уровня у больных в стабильном состоянии [22].

Систематический обзор 71 исследования, опубликованный в 2021 г. [9], сообщает, что уровень легочной депозиции в разных исследованиях Респимата у пациентов с астмой и ХОБЛ находится в диапазоне от 39 до 67% от дозы, при этом 60% частиц, создаваемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр < 5 мкм. Авторы обзора подчеркивают, что все ингаляционные устройства достигают центральных и периферических областей легких, но картина распределения частиц при назначении Респимата может быть лучше по сравнению с распределением частиц дозированного аэрозольного ингалятора. Кроме того, для эффективной ингаляции Респимат не требует высокой скорости вдоха.

В одном из последних исследований депозиции Спиривы Респимата и Спиолто Респимата *in silico* [20]

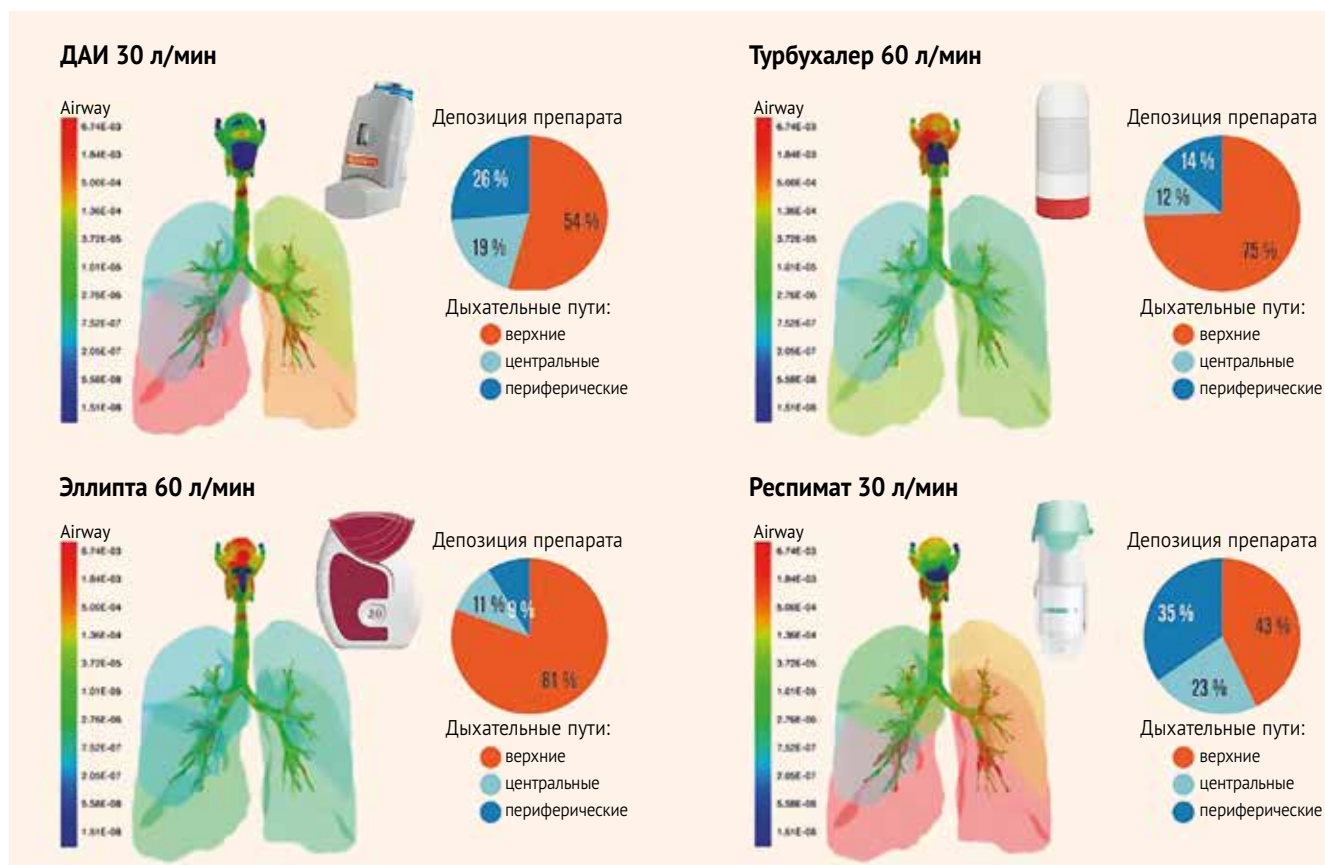
● **Рисунок 2.** Распределение препарата (в % от дозы) в легких и ротоглотке у больных хронической обструктивной болезнью легких после ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), порошковый ингалятор Турбухалер и Респимат
● **Figure 2.** Distribution of drug (% of dose) in the lungs and oropharynx in patients with chronic obstructive pulmonary disease after inhalation with a metered dose inhaler (MDI), Turbuhaler powder inhaler and Respimat



Примечание. Измерения выполнены посредством гамма-сцинтиграфии после ингаляции препарата, меченого ^{99m}Tc [18]

● **Рисунок 3.** Распределение препарата (в % от дозы) в легких и ротоглотке после ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ, скорость потока на вдохе 30 л/мин), порошковые ингалятор Турбухалер и Эллипта (скорость потока на вдохе 60 л/мин) и Респимат (скорость потока на вдохе 30 л/мин)

● **Figure 3.** Distribution of drug (% of dose) in the lungs and oropharynx after inhalation with metered dose inhaler (MDI, inspiratory flow rate 30 l/min), powder inhaler Turbuhaler and Ellipta (inspiratory flow rate 60 l/min) and Respimat (inspiratory flow rate 30 l/min)



Примечание. Измерения выполнены основе изображений дыхательных путей больных астмой, полученных на компьютерной томографии и моделирования компьютерной динамики потока с учетом размеров частиц [21]

было показано, что тяжесть бронхообструкции у больных ХОБЛ не влияет на степень доставки препарата через Респимат (рис. 4).

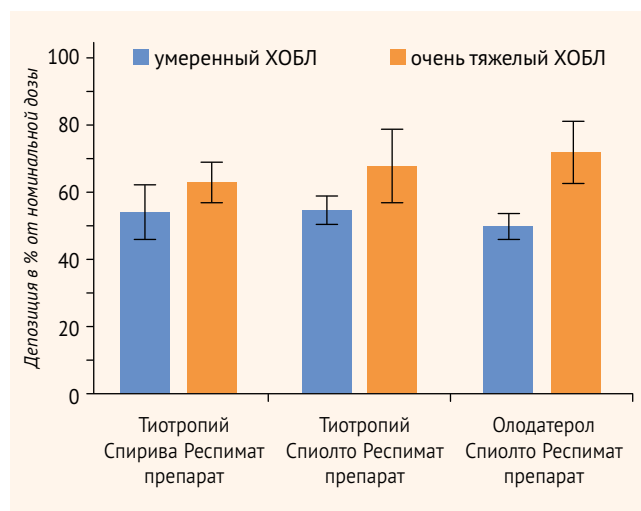
Респимат прост в использовании. При опросе 97,7% пациентов заявили, что использовать Респимат очень просто или просто. На вопрос: «Как быстро Вы почувствовали уверенность при использовании Респимата?» большинство (76,6%) больных ответили, что почувствовали уверенность после первого или второго опыта использования этого ингалятора. Среди больных, применявших для лечения ХОБЛ как Респимат, так и ДАИ, 74% отдали предпочтение Респимату, 19% – ДАИ и только 9% затруднились дать ответ¹. Ингаляции при помощи Респимата редко сопровождаются ошибками, например, 70% детей в возрасте 4–8 лет и 82,5% детей 9–12 лет выполняли ингаляции через Респимат технически безукоризненно [23].

РЕСПИМАТ И СКОРОСТЬ ИНСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

Порошковые ингаляторы (ПИ) в последние годы широко применялись для доставки препаратов базисной терапии у больных астмой и ХОБЛ. С другой стороны, существу-

● **Рисунок 4.** Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести хронической обструктивной болезни легких [20]

● **Figure 4.** Respimat provides high pulmonary deposition regardless of the severity of chronic obstructive pulmonary disease [20].



¹ Barczok M., Perleberg C., Kardos P., Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, November, 2003. Marburg, 2003.

ют справедливые опасения относительно снижения эффективности ПИ у больных с недостаточным потоком на вдохе. Дело в том, что ПИ являются пассивными устройствами с собственным высоким сопротивлением. Поэтому выполнение ингаляции требует дополнительной энергии, которая обеспечивает три принципиальных процесса [24]:

- преодоление сопротивления ингалятора;
- перемещение частиц из ингалятора в дыхательные пути;
- деагломерацию (в порошковых ингаляторах за счет сил адгезии мелкие частицы образуют крупные агломераты, поэтому требуется дополнительная энергия для того, чтобы в ходе столкновений в турбулентном потоке эти агломераты разрушились до частиц оптимального размера).

Единственным источником энергии для этих процессов является активный вдох больного. Поэтому для эффективной ингаляции через ПИ от больного требуется создать поток на вдохе с объемной скоростью не менее 0,5–1,0 л/с (для разных ПИ оптимальный поток на вдохе может варьироваться) и удерживать эту объемную скорость на протяжении 2–3 сек [24, 25]. В то же время у больных с тяжелым течением астмы и особенно при тяжелой ХОБЛ происходят значительное снижение объема вдоха [26, 27] и уменьшение силы дыхательной мускулатуры [28], что значительно ограничивает инспираторный поток. Объемная скорость вдоха также может быть снижена у лиц низкого роста и детей.

Наблюдательные исследования у больных ХОБЛ показывают, что от 19 до 78% с длительным течением ХОБЛ имеют сниженный (< 1 л/мин) инспираторный поток. А среди пациентов, перенесших обострение ХОБЛ, на момент выписки из стационара от 32 до 47% не могут выполнить адекватный вдох [29]. Целый ряд исследований показал снижение эффективности порошковых ингаляторов у лиц с субоптимальным потоком на вдохе. В частности, у больных, не способных выполнить вдох с должным усилием, чаще отмечались обострения ХОБЛ [6, 30, 31].

По сравнению с порошковыми ингаляторами Респимат создает меньшее сопротивление потоку воздуха на вдохе (38 и 62% от сопротивления ингаляторов Эллипта и Бризхалер соответственно [32]). Кроме того, Респимат – активное устройство, которое не требует от больного усилий для перемещения аэрозольных частиц. Поэтому

он эффективен даже при самых низких объемных скоростях вдоха. Это делает Респимат ингалятором выбора для лиц с субоптимальным экспираторным потоком.

Подбор ингалятора с учетом пиковой скорости потока на вдохе позволяет дополнительно, почти в два раза (11,9 по сравнению с 21,1%, $p = 0,019$), снизить число больных с обострениями ХОБЛ по сравнению с подбором ингалятора без учета скорости вдоха [33].

К сожалению, в нашей стране не ободнены устройства, позволяющие измерять поток на вдохе с учетом сопротивления ингалятора. Однако больных с субоптимальным потоком на вдохе можно заподозрить на основании клинических и демографических особенностей. Согласно мнению отечественных экспертов, к таким особенностям относятся: гиперинфляция легких, тяжелое течение ХОБЛ, пожилой возраст пациента, нейромышечные нарушения, инсульт и другие причины, которые не позволяют пациенту сделать интенсивный вдох, состояние после недавно перенесенного обострения и эмфизематозный фенотип ХОБЛ [5]. У больных с субоптимальным потоком на вдохе назначение препаратов при помощи Респимата или небулайзера клинически более оправдано по сравнению с назначением порошковых ингаляторов [34].

ВЫВОДЫ

Респимат обеспечивает высокий уровень депозиции независимо от тяжести бронхообструкции и способности больного выполнить вдох с усилием. Большинство больных выполняют ингаляции через Респимат без критических ошибок. Наконец, благодаря низкой скорости потока аэрозоля после ингаляции препарат депонирует в нижних дыхательных путях в существенно большей степени, чем в ротоглотке. Все сказанное позволяет рассматривать Респимат как новый стандарт устройства для ингаляционной терапии – универсальный ингалятор, который может быть назначен практически любому больному независимо от возраста, тяжести заболевания и величины инспираторного потока.



Поступила / Received 20.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2021

Принята в печать / Accepted 28.08.2021

Список литературы / References

1. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Looysen E.E., van der Schaaf L., Jansen H.M., de Haan R.J. Reliability in the Assessment of Videotaped Inhalation Technique. *J Aerosol Med.* 2007;20(4):429–433. <https://doi.org/10.1089/jam.2007.0623>.
2. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394–406. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.041>.
3. Price D.B., Thomas V., Richard Dekhuijzen P.N., Bosnic-Anticevich S., Roche N., Lavorini F. et al. Evaluation of Inhaler Technique and Achievement and Maintenance of Mastery of Budesonide/Formoterol Spiromax® Compared with Budesonide/Formoterol Turbuhaler® in Adult Patients with Asthma: the Easy Low Instruction Over Time (ELIOT) study. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0665-x>.
4. Ding N., Zhang W., Wang Z., Bai C., He Q., Dong Y. et al. Prevalence and Associated Factors of Suboptimal Daily Peak Inspiratory Flow and Technique Misuse of Dry Powder Inhalers in Outpatients with Stable Chronic Airway Diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1913–1924. <https://doi.org/10.2147/COPD.S311178>.
5. Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Демко И.В., Жестков А.В. и др. Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2020;30(6):805–811. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811>.
6. Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Antonov V.N., Demko I.V., Zhestkov A.V. et al. Suboptimal Peak Inspiratory Flow Rate in COPD Patients: the Importance of Assessment in Clinical Practice. Expert Council Consensus. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2020;30(6):805–811. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811>.
7. Represas-Represas C., Aballe-Santos L., Fernández-García A., Priegue-Carrera A., López-Campos J.L., González-Montaños A. et al. Evaluation of Suboptimal Peak Inspiratory Flow in Patients with Stable COPD. *J Clin Med.* 2020;9(12):E3949. <https://doi.org/10.3390/jcm9123949>.

7. Al-Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H., Pearson S.B., Chrystyn H. Can All Patients with COPD Use the Correct Inhalation Flow with All Inhalers and Does Training Help. *Respir Med.* 2007;101(11):2395–2401. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.008>.
8. Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. (eds.). *Drug Delivery to the Lung*. CRC Press; 2001. 536 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/329911621_Drug_delivery_to_the_lung.
9. Balóira A., Abad A., Fuster A., García Rivero J.L., García-Sidro P., Márquez-Martin E. et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1021–1033. <https://doi.org/10.2147/COPD.S297980>.
10. Hanania N.A., Braman S., Adams S.G., Adewuya R., Ari A., Brooks J. et al. The Role of Inhalation Delivery Devices in COPD: Perspectives of Patients and Health Care Providers. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;5(2):111–123. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.5.2.2017.0168>.
11. Wachtel H., Kattenbeck S., Dunne S., Disse B. The Respimat® Development Story: Patient-Centered Innovation. *Pulm Ther.* 2017;3(1):19–30. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0040-8>.
12. Newman S.P. Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respir Care.* 2005;50(9):1177–1190. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/50/9/1177.short>.
13. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C., Scaffidi L., Spallek M., Wachtel H. Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat Soft Mist Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):273–282. <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.273>.
14. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved Airway Targeting with the CFC-Free HFA-Beclomethasone Metered-Dose Inhaler Compared with CFC-Beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1346–1353. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12061346>.
15. Perriello E.A., Sobieraj D.M. The Respimat Soft Mist Inhaler, a Novel Inhaled Drug Delivery Device. *Conn Med.* 2016;80(6):359–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509644/>.
16. Criée C.P., Meyer T., Petro W., Sommerer K., Zeising P. In vitro Comparison of Two Delivery Devices for Administering Formoterol: Foradil P and Formoterol Ratiopharm Single-Dose Capsule Inhaler. *J Aerosol Med.* 2006;19(4):466–472. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.466>.
17. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V., Cinti C., Lodi M., Martucci P. et al. Inhaler Mishandling Remains Common in Real Life and Is Associated with Reduced Disease Control. *Respir Med.* 2011;105(6):930–938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>.
18. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat Soft Mist Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):264–272. <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.264>.
19. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respir Drug Delivery.* 2014;2:453–456. Available at: <https://www.rddonline.com/rdd/article.php?id=0&sid=103&ArticleID=1942&return=1>.
20. Ciciliani A.M., Denny M., Langguth P., Voshaar T., Wachtel H. Soft Mist™ Inhaler Mono and Fixed-Dose Combination Therapies: An *in vitro/in silico* Analysis. *COPD.* 2021;18(1):91–100. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1853091>.
21. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J., Yamada K., Nishiyama O., Sano H. et al. Aerosol Deposition of Inhaled Corticosteroids/Long-Acting β_2 -Agonists in the Peripheral Airways of Patients with Asthma Using Functional Respiratory Imaging, a Novel Imaging Technology. *Pulm Ther.* 2017;3(1):219–231. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0036-4>.
22. Erdélyi T., Lázár X., Odler B., Bohács A., Eszes N., Jókay Á. Reproducibility of Inhaler Use and Pulmonary Drug Deposition in COPD. *Eur Respir J.* 2016;48:PA960. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA960>.
23. Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat® Soft Mist™ Inhaler in Children Under 5 Years Old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(5):372–381. <https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1159>.
24. De Boer A.H., Hagedoorn P., Hoppentocht M., Buttini F., Grasmeyer F., Frijlink H.W. Dry Powder Inhalation: Past, Present and Future. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(4):499–512. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1224846>.
25. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H., Devadason S.G., Dhand R., Diot P. et al. What the Pulmonary Specialist Should Know about the New Inhalation Therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>.
26. Janssens W., VandenBranden P., Hardeman E., De Langhe E., Philips T., Troosters T. et al. Inspiratory Flow Rates at Different Levels of Resistance in Elderly COPD Patients. *Eur Respir J.* 2008;31(1):78–83. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024807>.
27. Jordanoglou J., Pride N.B. Factors Determining Maximum Inspiratory Flow and Maximum Expiratory Flow of the Lung. *Thorax.* 1968;23(1):33–37. <https://doi.org/10.1136/thx.23.1.33>.
28. Kabitz H.J., Waltersbacher S., Walker D., Windisch W. Inspiratory Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on Disease Severity. *Clin Sci (Lond).* 2007;113(5):243–249. <https://doi.org/10.1042/CS20060362>.
29. Mahler D.A. Peak Inspiratory Flow Rate as a Criterion for Dry Powder Inhaler Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(7):1103–1107. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-156PS>.
30. Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(8):1305–1311. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-903OC>.
31. Patel T., Karle E., Letvin A., Epstein N., Cheney R., Kravac A. The Implications of Inhaler Device Selection Based Upon Peak Inspiratory Flow. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A4301. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4301.
32. Ciciliani A.M., Langguth P., Wachtel H. *In vitro* Dose Comparison of Respimat® Inhaler with Dry Powder Inhalers for COPD Maintenance Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1565–1577. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115886>.
33. Chen S.Y., Huang C.K., Peng H.C., Tsai H.C., Huang S.Y., Yu C.J., Chien J.Y. Peak-Inspiratory-Flow-Rate Guided Inhalation Therapy Reduce Severe Exacerbation of COPD. *Front Pharmacol.* 2021;12:704316. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704316>.
34. Mahler D.A. The Role of Inspiratory Flow in Selection and Use of Inhaled Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2020;161:105857. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105857>.

Информация об авторе:

Архипов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1; arkhipov@gmx.us

Information about the author:

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; arkhipov@gmx.us