

УДК 616.248-053.2:615.23

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕГО БРОНХОЛИТИКА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРЯЩИХ ПОДРОСТКОВ

Косякова Н.И.

Больница Пушчинского научного центра РАН, Пушчино, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

Изучено влияние длительно действующего бронхолитика (тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг/доза) на частоту, тяжесть и длительность обострений бронхиальной астмы у курящих подростков в возрасте 14–18 лет (n = 36). До изменения базисной терапии дети получали монтелукаст + бронхолитики короткого действия по потребности (3–4 раза в сутки). После рандомизации дети были распределены на две группы: 1 гр. (n = 16) стали получать монтелукаст + бронхолитик длительного действия (БДД); 2 гр. (n = 20) – комбинированные ГКС + бронхолитик короткого действия (БКД) по потребности. Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3–6 и 12 месяцев по клинико-функциональным показателям и взаимосвязи их с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. До изменения терапии у курящих подростков с atopической бронхиальной астмой (АБА) преобладали цитокины сочетанного Th2 и Th17 типов клеток, угнетение продукции INF- γ , что предрасполагало к частым вирус-индуцированным обострениям. Через год у детей 1 гр. повысился уровень противовоспалительных цитокинов, нормализовался коэффициент IFN γ /IL4 (p < 0,01), снизилась частота обострений, появилась приверженность к терапии. Все это позволило лучше контролировать симптомы АБА у курящих подростков и обосновать показание у них к назначению длительно действующих бронхолитиков.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, подростки, табакокурение, длительно действующий бронхолитик, цитокины

NOVEL OPPORTUNITIES IN APPLICATION OF LONG-ACTING BRONCHODILATORS IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SMOKING ADOLESCENTS

Kosyakova N.I.

Hospital of Pushchino Scientific Centre RAS, Pushchino, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

Abstract. Effect of long-acting bronchodilator (tiotropium bromide, Respimat, 2.5 μ g/dose) on occurrence, severity and duration of exacerbations of bronchial asthma among smoking adolescents (14–18 y/o, n = 36) was studied. Before changing the background therapy, children received montelukast and short-acting bronchodilators when needed (3–4 times a day). After randomization, the children were divided into 2 groups: the first one (n = 16) received montelukast + long-acting bronchodilator (LAB); the second group (n = 20) received combined GCs and short-acting bronchodilator (SAB) when needed. Efficiency of treatment was assessed 3, 6 and 12 months after the start by clinical and functional parameters and their relation to levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood. Before the start of the treatment, the prevailing cytokines among smoking adolescents with atopical bronchial asthma (ABA) were the cytokines of combined Th2 and Th17 cell types, induced INF- γ production was suppressed, predisposing to frequent virus-induced exacerbations. After a year of treatment, children from the first group demonstrated elevated level of anti-inflammatory cytokines, IFN γ /IL4 ratio was normalized (p < 0,01), frequency of exacerbations decreased and receptivity to treatment appeared. All the facts above allowed better control of ABA symptoms in smoking adolescents and made a basis for prescription of long-acting bronchodilators.

Keywords: atopical bronchial asthma, adolescents, tobacco smoking, long-acting bronchodilator, cytokines

В формировании хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта, к которым относится и бронхиальная астма, принимают участие множество клеток, медиаторов, цитокинов. Табачный дым в сочетании с другими агрессивными факторами внешней среды усиливает их активность, оказывая негативное воздействие на эпителий респираторного тракта. Важно учитывать, что вредное влияние табачного дыма проявляется как при пассивном, так и при активном курении [1–3]. Продукты горения табака способствуют развитию оксидативного стресса, цитокинового дисбаланса с преобладанием продукции провоспалительных цитокинов, что уси-

ливает воспаление в верхних и в нижних отделах дыхательных путей, ведет к более раннему ремоделированию дистальных дыхательных путей. Табачный дым у курящих детей/подростков существенно повышает риск развития бронхиальной астмы, а при наличии БА тяжесть и прогноз, повышает потребность в бронхолитических средствах и объеме необходимой базисной терапии, усложняются требования к аэродинамическим характеристикам частиц ингаляционных препаратов [1–3]. Для базисной терапии БА используются иГКС, комбинированные иГКС, антилейкотриеновые препараты, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела,

доказавшие свою эффективность на разных ступенях терапии. Согласно GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), выделяют два компонента контроля: текущий контроль и минимизацию риска неблагоприятных исходов в будущем [4].

В связи с этим обсуждается необходимость преимущественного назначения курящим пациентам экстрамелкодисперсных аэрозолей. Первым на фармацевтическом рынке препаратом, отвечающим требованиям воздействовать на дистальные отделы дыхательных путей, был Тиотропия бромид – М-холиноблокатор длительного действия. В настоящее время тиотропия бромид в виде раствора для ингаляций (Спирива Респимат) одобрен для лечения БА [4]. В 2017 г. он был зарегистрирован для терапии БА у детей и подростков начиная с возраста 6 лет, что свидетельствует о высокой безопасности препарата [5].

М-холиноблокатор длительного действия ингибирует преимущественно М3-холинорецепторы в дыхательных путях, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, эффект сохраняется не менее 24 ч и зависит от дозы препарата.

В экспериментальных исследованиях на мышах был продемонстрирован не только бронхолитический, но и противовоспалительный эффект тиотропия. В модели острой и хронической БА исследователи показали, что тиотропий существенно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th2-профиля в бронхоальвеолярном лаваже [6]. В этом же исследовании была установлена распространенная экспрессия М3-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках и лимфоцитах. В другом исследовании изучалось влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов у морских свинок после провокации аллергеном [7]. Было установлено, что тиотропий селективно блокировал М3-рецепторы во время провокации аллергеном и тем самым предупреждал последующий бронхоспазм, вызываемый блуждающим нервом.

Тиотропий также уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц, блокировал активную продукцию Th2-цитокинов и легочную эозинофилию при провокации аллергеном.

Как предположили авторы, при провокации аллергеном тиотропий влиял не только на эозинофильное воспаление. В последующих исследованиях у мышей ими было показано, что тиотропий продемонстриро-

вал уменьшение продукции цитокинов и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [8].

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и противовоспалительный эффект применения длительно действующего бронхолитика (Тиотропия бромид Респимат) при лечении атопической бронхиальной астмы (АБА) у курящих подростков.

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 12 от 12.07.2017 г.) и проводилось на базе отделения иммунологии и аллергологии Больницы ПНЦ РАН в течение 24 месяцев. Все родители подписывали информированное согласие. На первом этапе было проанализировано 286 историй болезней детей в возрасте от 14 до 18 лет, с верифицированным диагнозом атопической бронхиальной астмы согласно рекомендациям GINA-17 [4]. Далее было отобрано 36 активно курящих подростков. Средний возраст их, составил – $14,8 \pm 1,4$ лет; мальчиков было – 22, девочек – 14. Стаж курения – $4,4 \pm 0,6$ года. Все подростки имели отягощенный аллергологический анамнез, одного или двух курящих родителей (то есть с детства подвергались и пассивному курению), повышенный уровень общего IgE ($348,5 \pm 31,4$ МЕ/мл), при исследовании причинно значимых аллергенов путем постановки кожных проб и определения сывороточных специфических иммуноглобулинов класса E. Положительные кожные пробы и четвертый класс sIgE методом ImmunoCap определялся у 22 детей из 36 (61,1%) к клещам домашней пыли, к пыльцевым аллергенам у 12 (33,3%), к эпидермальным – у 5 (13,8%), к 2 и более аллергенам у 17 детей (47,2%). Анализ течения бронхиальной астмы до включения их в исследование характеризовался частыми вирус-индуцированными обострениями до $4,7 \pm 0,9$ раз в год, недостаточным контролем над симптомами бронхиальной астмы. Астма-тест (АСТ) был равен 16–17 баллам, использовались чаще β -2 агонистов короткого действия, в среднем $3,7 \pm 1,1$ раза в сутки, отсутствием регулярного применения препаратов базисной терапии. В среднем до установления диагноза бронхиальной астмы проходило $4,2 \pm 1,3$ года. Все подростки имели сопутствующие аллергические заболевания кожи и/или верхних дыхательных путей, хроническую патологию ЛОР-органов и желудочно-кишечного тракта. Во время обострения им назначались антибиотики, чаще пенициллинового ряда, бронхолитики короткого действия и глюко-

кортикостероиды через небулайзер, непрерывными курсами в 5–7 дней. Методом простой рандомизации подростки были распределены на две группы, сравнимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания, продолжительности курения. 1 гр. (n = 16) – стали получать монтелукаст 5–10 мг×1 р/день + БДД (Тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг×2 вд.×1 р/д) и БКД (сальбутамол 100 мкг/доза) по потребности, но не более двух раз в сутки и рекомендацией срочного обращения к врачу; 2 гр. (n = 20) – комбинированные и ГКС (будесонид/формотерол 4,5/160 1–2 р/д) + БКД (сальбутамол 100 мкг/доза) по потребности, но не более 2-х раз в сутки и рекомендацией срочного обращения к врачу. Все подростки и родители получили консультацию психолога о необходимости и способах отказа от курения и консультацию о подготовке к АСИТ с причинно значимым аллергеном через год базисной терапии и стабилизации аллергического воспаления. Подростки, включенные в исследование наблюдались в отделении в течение 12 месяцев с контрольным осмотром через 2 и 4 недели от начала терапии, через 3–6 и 12 месяцев. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали в динамике по опроснику АСТ (астма-тест), осмотру, исследованию ФВД.

При очередном медицинском осмотре анализировались дневники пациентов, результаты мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), проводилась спирометрия на портативном спирометре Spirodoc MIR (Италия) и в отделении функциональной диагностики Б ПНЦ РАН, с использованием компьютерной программы фирмы «Валента» С.-Петербург, проверялась техника ингаляции. Значения ОФВ₁ до и после бронхолитика (Вентолина 400 мкг) оценивались для анализа обратимости бронхов и эффективности проводимой терапии. Клинический анализ крови, исследование Риноцитогаммы и индуцированной мокроты с подсчетом % эозинофилов и нейтрофилов в мазке из 100 клеток проводились по стандартным методикам в клинико-диагностической лаборатории Б ПНЦ РАН. До начала терапии и через 12 месяцев изучался цитокиновый статус (IL-4, IL-10, IL-17A, и INF-γ) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализатора MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США) по методике, прилагаемой к тестовым системам производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург) и ООО «Вектор» (Новосибирск). Контролем служила сыворотка практически здоровых подростков (n = 10), того же возраста, не курящих и не подвер-

гавшихся пассивному курению, не имеющих клинико-лабораторных признаков аллергического заболевания.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8.0. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициента Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В подростковом возрасте может меняться тяжесть течения БА: у одной группы подростков приступы становятся чаще и протекают тяжелее, у других вообще проявляются впервые, а у части симптомы заболевания существенно уменьшаются. Весьма часто приступы провоцируются психоэмоциональными факторами. В связи с этим до начала базисной терапии и при каждом контрольном осмотре всем подросткам проводилась коррекция питания, с исключением причинно значимых аллергенов и триггеров, беседа о необходимости постепенного отказа от курения, по показаниям беседа с психологом для коррекции поведенческих привычек. Через 2 недели от начала терапии отметили улучшение 14 детей 1 гр. (87,5%) и 17 детей 2 гр. наблюдения (85%). Сократилась частота ночных приступов до $0,30 \pm 0,11$ у детей 1 гр. и соответственно до $0,34 \pm 0,23$ у детей 2 гр., потребность в β-2 агонистах короткого действия до $0,31 \pm 0,24$ в сутки в 1 и 2 группах наблюдения, АСТ с 16–17 баллов увеличился до 18–19 баллов. Через 3 месяца от начала базисной терапии снизился процент эозинофилов и нейтрофилов в риноцитогамме и индуцированной мокроте ($p < 0,05$), что указывало на снижение активности воспаления. Через 12 месяцев снизилась частота вирус-индуцированных обострений БА, которые требовали назначения антибиотиков и применения системных ГКС у подростков 1 гр. с $3,9 \pm 0,6$ до $1,4 \pm 0,7$ и у подростков 2 гр. с $3,5 \pm 1,4$ до $1,6 \pm 0,9$, что объясняется противовоспалительным эффектом базисной терапии, регулярностью использования ингаляторов. В период обострения у всех подростков 1 и 2 групп наблюдения регистрировалось снижение показателей функции внешнего дыхания.

У детей 1 гр. ОФВ₁ снижался до $74,8 \pm 3,6\%D$ и во 2 гр. до $73,4 \pm 2,5\%D$ ($p < 0,002$), показатели ПСВ также имели тенденцию к снижению ($p < 0,003$). В периоде ремиссии у подростков 1 гр. наблюдения показатели ОФВ₁ составили $80,7 \pm 2,4\%D$ и во 2 группе – $81,1 \pm 1,6\%D$. Через 12 месяцев терапии ОФВ₁ у подростков 1 гр. воз-

рос до $82,5 \pm 3,2\%D$ (+1,8%) и у подростков 2 гр. до $82,2 \pm 2,4\%D$ (+1,1%). Разброс ПСВ в течение суток до начала терапии > 30% был установлен у 12 (75%) подростков 1 группы и у 16 (80%) – 2 группы. Через 3 месяца суточный разброс более 30% оставался у 6 подростков 1 группы (37,5%) и 8 во 2 группе (40%), что указывало на сохранение гиперреактивности бронхов на фоне проводимой базисной терапии. Через 12 месяцев соответственно у 4 (25%) и 6 (30%). Нежелательных реакций на лекарственные препараты у подростков 1 и 2 гр. наблюдения зарегистрировано не было.

Цитокиновый статус играет значительную роль в развитии аллергического воспаления, но до настоящего времени нет четких данных об их вкладе в развитие воспаления у курящих детей/подростков, о влиянии лекарственной терапии на баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Т-хелперы 1 класса (Th1) продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF- α) и др. цитокины, координируют клеточный иммунный ответ. Т-хелперы 2 класса (Th2) координируют в основном гуморальный иммунный ответ, продуцируя IL-4, – IL-13, IL-10 и другие цитокины.

У подростков 1 группы наблюдения до и после лечения уровень IL-4 и IL-10 оказался ниже по сравнению с пациентами 2 гр. наблюдения и контроля. Полученные нами результаты доказывают значимость IL-4 в поддержании персистенции воспаления, что согласуется с литературными данными [13, 14]. Уровень IL-10 и IL-17A был выше у подростков 2 группы наблюдения как до, так и после лечения, по сравнению с показателями у подростков 1 гр. ($p < 0,005$). Уровень IFN- γ оказался сниженным у детей 1 и 2 групп наблюдения по сравнению с контролем, что объясняет повышенную частоту вирус-индуцированных обострений БА. Через 12 месяцев от начала лечения у пациентов 1 группы уровень IFN- γ повысился в 5,8 раза и был выше по сравнению с показателями 2 группы ($p < 0,005$). Данные исследования показали, что до изменения терапии у курящих подростков с АБА при исследовании цитокинового профиля было выявлено преобладание продукции цитокинов сочетанного Th2 и Th17 типов клеток, угнетение продукции IFN- γ , что предрасполагало к частым вирус-индуцированным обострениям.

Уровень цитокинов в сыворотке крови до и через 12 месяцев после терапии у пациентов 1 и 2 гр. наблюдения

Группы наблюдения	IL-4 пкг/мл		IL-10 пкг/мл		IL-17A пкг/мл		IFN- γ пкг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
1 гр. (n = 16)	11,4 \pm 3,5	12,8 \pm 2,6	8,1 \pm 2,7	8,2 \pm 3,1	19,2 \pm 1,3	21,8 \pm 9,8	0,5 \pm 0,03	2,9 \pm 1,3*
2 гр. (n = 20)	18,4 \pm 2,9*	15,1 \pm 3,1	11,5 \pm 3,6*	10,8 \pm 2,7	26,8 \pm 8,8*	22,1 \pm 2,8	0,9 \pm 0,04	2,1 \pm 0,9*
Контроль (n = 10)	13,3 \pm 2,8 * $p < 0,005$		8,6 \pm 2,6		29,5 \pm 3,6 * $p < 0,005$		1,8 \pm 0,3	

Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность стимулировать продукцию активированными В-лимфоцитами иммуноглобулина Е (IgE) [9, 10].

Интерферон гамма (IFN- γ) продуцируется Th1-лимфоцитами, и если IL-4 активирует продукцию IgE, то IFN- γ ингибирует его синтез [11].

IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам и снижает активность макрофагов, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов [12].

IL-17A относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих реакциях иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов, которые повышают миграцию нейтрофилов к месту воспаления [12].

Через год у подростков 1 гр. повысился уровень противовоспалительных цитокинов. Коэффициент IFN γ /IL-4, отражающий соотношение продукции цитокинов Th1 к Th2, до начала лечения был $0,04 \pm 0,01$ и повысился до $0,22 \pm 0,09$ через 12 месяцев терапии ($p < 0,01$). У подростков 1 гр. снизилась частота обострений, появилась приверженность к терапии. Установлена прямая корреляция между показателями IL-4, IL-10 и частотой обострения ($r = 0,51216$ и $0,61821$), что дает возможность использовать их в качестве маркеров оценки активности воспаления и эффективности проводимой терапии.

Заключение

В настоящее время доказано, что табакокурение негативно влияет на течение БА

у подростков. Возникают дополнительные проблемы при выборе тактики лечения, так как подростки чаще склонны отказываться от регулярного приема лекарства, от каких-либо ограничений в поведении. Кроме того, у курящих подростков с БА раньше развивается ремоделирование дистальных дыхательных путей, что предъявляет повышенные требования к аэродинамическим характеристикам частиц ингаляционных препаратов. Этим требованиям отвечает Тиотропия бромид Респимат, механизм действия которого при БА заключается не только в блокаде М3-холинорецепторов в дыхательных путях, в расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в изменении цитокинового баланса в сторону Th-1 иммунного ответа, в повышении уровня противовоспалительных цитокинов. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид оказывает топический эффект на бронхи, имеет высокое сродство к рецепторам и медленную диссоциацию препарата из связи с ними, что обеспечивает выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект, необходимый для контроля над симптомами БА [15, 16]. Тиотропия Бромид Респимат позволил лучше контролировать симптомы БА у курящих подростков и обосновать показание к назначению у них длительно действующих бронхолитиков.

Работа выполнена без финансовой поддержки компании-производителя.

Список литературы

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
2. Козырев А.Г., Суховская О.А. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой // Болезни органов дыхания. 2009. № 1. С. 18–22.
3. Cerveri I., Cazzoletti L., Corsico A.G., Marcon A., Niniانو R., Grosso A., Ronzoni V., Accordini S., Jan-son C., Pin I., Siroux V., de Marco R. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 158. № 2. P. 175–183.
4. Gina Global Strategy For Asthma Management And Prevention / Gina. *Glob. Initiat. Asthma* 2017. 132 p.
5. Price D., Kaplan A., Jones R., Freeman D., Burden A., Gould S., von Ziegenweidt J., Ali M., King C., Thomas M. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J. Asthma Allergy* 2015. Vol. 8. P. 1–13. DOI: 10.2147/JAA.S76639.
6. Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Wata-nabe Y., Minoguchi K., Ohnishi T., Hirose T., Nagase H., Ohta K., Adachi M. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010. Vol. 40 (8). P. 1266–1275.
7. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165 (5). P. 1501–1514.
8. Wollin L., Pieper M.P. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23(4). P. 345–354.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
10. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 15. no. 7 (8). P. 2286–2291.
11. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. М.: Фолиант (мед), 2018. 512 с.
12. Костина Е.М., Молотилов Б.А., Баранова Н.И., Левашова О.А. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17 А и ФНО-α у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14. № 1. С. 5–9.
13. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонок М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 1. С. 65–72.
14. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 15. no. 7 (8). P. 2286–2291.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива Респимат. [Электронный ресурс]. URL: https://www.boehringer-ingenheim.ru/sites/ru/files/files/spiriva_respimat_29-05-2017.pdf (дата обращения: 15.09.2019).
16. Vogelberg C. et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respiratory research.* 2015. P. 16–20. [Electronic resource]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331449/pdf/12931_2015_Article_175.pdf (date of access: 15.09.2019).