

# Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей

Н.Г. Колосова<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

И.В. Гребенева, e-mail: IrinG@rambler.ru

В.Д. Денисова, e-mail: veronikad\_91@list.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

## Резюме

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, наблюдаемых у детей. Согласно международным и российским рекомендациям, долгосрочные цели лечения астмы у детей и подростков включают достижение хорошего контроля симптомов, минимизацию риска обострений астмы, сокращение госпитализаций, сокращение использования бронхолитиков короткого действия, уменьшение ограничения воздушного потока и побочных эффектов, а также обеспечение поддержания нормального уровня активности. Лечение астмы основано на использовании ингаляционных кортикостероидов в качестве базисной терапии с добавлением дополнительной терапии при неудовлетворительном или ухудшающемся контроле заболевания. Тиотропия бромид является первым антихолинергическим препаратом, который был одобрен для детей и взрослых с плохо контролируемой астмой, и в настоящее время используется в качестве варианта терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. Рандомизированные клинические исследования у детей и подростков с персистирующей бронхиальной астмой продемонстрировали высокую эффективность и безопасность тиотропия. Добавление тиотропия в виде двух ингаляций по 2,5 мкг однократно к терапии бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, включающей средние дозы ингаляционных кортикостероидов, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ингаляционных кортикостероидов до высоких независимо от фенотипа заболевания (при atopической, неатопической бронхиальной астме, бронхиальной астме с ожирением и др.). Дополнительная терапия тиотропием может также стать вариантом терапии у детей на ингаляционных кортикостероидах, у которых астма не отвечает должным образом на терапию длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов, или у тех, кто обеспокоен безопасностью применения длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, тиотропий, м-холинолитики,  $\beta_2$ -агонисты

**Для цитирования:** Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д. Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):175–180. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-175-180.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Tiotropium: efficacy and safety in pediatric bronchial asthma

Natalia G. Kolosova<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, e-mail: veronikad\_91@list.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

## Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic lung diseases observed in children. According to the international and Russian guidelines, the long-term objectives of asthma treatment in children and adolescents are to achieve good symptom control, minimize the risk of asthma exacerbations, reduce hospital admissions, decrease the use of short-acting bronchodilators, reduce restrictions in the airflow and side effects, and ensure that normal activity levels are maintained. The asthma treatment is based on the use of inhaled corticosteroids as a backbone therapy and addition of adjunctive therapy if the disease control is poor or worsening. Tiotropium bromide is the first anticholinergic drug that has been approved for children and adults with poorly controlled asthma and is currently used as a treatment option for moderate to severe bronchial asthma. Randomized clinical trials in children and adolescents with persistent bronchial asthma showed high efficacy and safety of tiotropium. The addition of tiotropium in the form of 2 inhalations of 2.5  $\mu\text{g}$  once a day to the bronchial asthma therapy in children over 6 years old, including medium doses of inhaled corticosteroids, is a preferred and safe option to increase the therapy coverage compared to an increase of a dose of inhaled corticosteroids to high levels, regardless of the disease phenotype (In atopic, non-atopic bronchial asthma, bronchial asthma with obesity, etc.). Tiotropium adjunctive therapy may also be a therapeutic option for children using inhaled corticosteroids, who have asthma that does not respond well to long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy, or for those, who are worried about the safety of long-acting  $\beta_2$ -agonists.

**Keywords:** bronchial asthma, children, tiotropium, m-anticholinergics,  $\beta_2$ -agonists

**For citation:** Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D. Tiotropium: efficacy and safety in children with bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):175–180. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-175-180.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой страдает примерно 235 млн человек во всем мире, и она является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, наблюдаемых у детей. Несмотря на наличие национальных и международных рекомендаций по ведению астмы, до 50% пациентов в возрасте от 4 до 18 лет с астмой имеют симптомы, свидетельствующие о неадекватном контроле заболевания [1]. Плохой контроль не только способствует высоким затратам на лечение, но и связан с более частыми обострениями и повышенным риском развития более тяжелого течения у детей [2, 3]. В связи с этим существует необходимость в эффективных и приемлемых вариантах лечения, которые имеют доказанный профиль безопасности и эффективности для тех пациентов, которые испытывают трудности с получением и поддержанием контроля над заболеванием. Долгосрочные цели лечения астмы у детей и подростков весьма схожи с целями лечения астмы у взрослых и включают достижение хорошего контроля симптомов, минимизацию риска обострений астмы, сокращение госпитализаций, использования бронхолитиков короткого действия, уменьшение ограничения воздушного потока и побочных эффектов, а также обеспечение поддержания нормального уровня активности [1, 3, 4].

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Согласно международным [1] и национальным руководствам [3, 4], лечение астмы основано на использовании ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) в качестве базисной терапии с добавлением дополнительной терапии при неудовлетворительном или ухудшающемся контроле заболевания. При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности. Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА. Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений [4].

## ТИОТРОПИЙ БРОМИД

Относительно недавно международные рекомендации по лечению астмы включили в себя новые вспомогательные методы лечения, такие как антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропий бромид) и биологические препараты. Тиотропий – это М-холинолитик длительного действия, который в первую очередь действует как бронходилататор. Национальные клинические рекомендации включают тиотропий в жидком ингаляторе (Респимат) в качестве ежедневной поддерживающей терапии для детей с астмой старше

6 лет, начиная с 3-й степени при неэффективности ИГКС и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) [3, 4].

В последние 30 лет наблюдается возобновление интереса к применению антихолинергических препаратов для лечения бронхиальной астмы, учитывая ограниченность применения  $\beta_2$ -агонистов. Это применение первоначально было ограничено короткодействующими антихолинергическими препаратами (ипратропий бромид) в комбинации с короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА) для лечения острых эпизодов астмы у детей и подростков [5]. У детей и взрослых со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями лечение комбинацией ипратропия и КДБА способствует уменьшению госпитализаций и улучшению объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) по сравнению с одним только КДБА [6]. Однако ипратропий менее эффективен при стабильном течении заболевания, добавляя лишь незначительный дополнительный бронхорасширяющий эффект к регулярным КДБА или ДДБА, и поэтому не рекомендуется для ежедневной или поддерживающей терапии [1, 7].

Тиотропий, антихолинергический бронходилататор длительного действия, использовался для лечения хронической обструктивной болезни легких уже более 10 лет, а позднее получил одобрение для использования у пациентов с астмой [7]. Холинергическая активность при бронхиальной астме и механизм действия тиотропия хорошо изучены. Ацетилхолин, выделяемый из парасимпатических нервов в легких, играет значимую роль в патофизиологии бронхиальной астмы, повышая холинергический тонус и стимулируя сокращение гладкой мускулатуры бронхов [8]. Высвобождение ацетилхолина регулирует тонус дыхательных путей, сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, секрецию слизи и вазодилатацию путем взаимодействия с G-белком-связанными мускариновыми (M) рецепторами на гладкой мускулатуре дыхательных путей, железах и легочной сосудистой системе легких [8, 9]. Существует три типа мускариновых рецепторов (M1, M2 и M3) в дыхательных путях (табл. 1). Рецепторы M1 экспрессируются на постганглионарных нервах в ганглиях и эпителиальных клетках дыхательных путей, где они играют модулирующую роль в секреции электролитов и воды. Рецепторы M2 оказывают ингибирующее ауторегуляторное действие на высвобождение ацетилхолина как из пре-, так и из постганглионарных нервных окончаний, а также широко экспрессируются другими клетками, такими как фибробласты и гладкомышечные клетки [7]. Рецепторы M3 опосредуют воздействие ацетилхолина на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и секрецию слизи из слизистых желез. Тиотропий одинаково хорошо связывается с рецепторами M1, M2 и M3, но медленно диссоциирует с антихолинергическими рецепторами M1 и M3, что обуславливает большую продолжительность бронходилатирующего эффекта<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Tiotropium Bromide. Available at: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium\\_bromide](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium_bromide).

● **Таблица 1.** Типы мускариновых рецепторов в дыхательных путях [7]

● **Table 1.** Muscarinic receptor types in the airways [7]

Мускариновый рецептор	Локализация	Механизм действия	Функция
M1	Парасимпатические нервы Подслизистые железы Эпителий дыхательных путей (ДП)	Gaq/11*	Усиливает синаптическую передачу, увеличивает частоту биения ресничек
M2	Парасимпатические нервы Гладкомышечные клетки Эндотелиальные клетки Эпителий ДП	Gai/o**	Уменьшает синаптическую передачу, ограничивает высвобождение ацетилхолина, снижает частоту биения ресничек
M3	Гладкомышечные клетки Подслизистые железы Легочные артерии Эндотелиальные клетки Эпителий ДП	Gaq/11*	Бронхоспазм Секреция слизи Вазодилатация Увеличивает частоту биения ресничек

\* Гетеротримерная субъединица белка G, активирующая фосфолипазу C.

\*\* Гетеротримерная субъединица белка G, ингибирующая выработку циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата.

Таким образом, мускариновые антагонисты облегчают бронходилатацию по другому и потенциально комбинаторному механизму, чем ДДБА [7].

Помимо его влияния в качестве бронходилататора, данные свидетельствуют о том, что тиотропий может оказывать ингибирующее действие на ремоделирование дыхательных путей, а также имеет противовоспалительные свойства. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было высказано предположение, что тиотропий может оказывать прямое противовоспалительное действие, потенциально через подавление активности провоспалительных клеток, в дополнение к косвенному влиянию на подавление сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, тем самым снижая воспалительную активность [10]. Было также показано, что тиотропий уменьшает воспаление дыхательных путей и продукцию цитокинов Т-хелпера-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа на моделях аллергической астмы у мышей [7, 11]. В ряде исследований продемонстрировано ингибирующее влияние тиотропия на секрецию слизи в респираторном тракте и уменьшение кашля<sup>2</sup> [11].

Эффективность и безопасность тиотропия Респимат были исследованы в нескольких клинических исследованиях II и III фазы у пациентов с бронхиальной астмой, чтобы оценить эффективность и безопасность 2,5 мкг и/или 5 мкг по сравнению с плацебо у детей и подростков с персистирующей астмой среднетяжелого и тяжелого течения в качестве дополнительной терапии к ИГКС (средних и высоких доз) с или без КДБА (табл. 2). Рандомизированные исследования тиотропия в диапазоне доз 5, 2,5 и 1,25 мкг у подростков в возрасте 12–17 лет [12] и детей в возрасте 6–11 лет [13] с персистирующей астмой, несмотря на поддерживающее лечение по крайней мере ИГКС, продемонстрировали эффективность и безопасность тиотропия в этих группах. Клинические исследования III фазы у подростков (в возрасте 12–17 лет) [14, 15] и детей (в возрасте 6–11 лет) [16]

с симптоматической астмой средней и тяжелой степени были проведены для оценки эффективности и безопасности однократного приема тиотропия 5 и 2,5 мкг по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к лечению, включая ИГКС (низкая – высокая доза) с дополнительными контролирующими препаратами или без них (табл. 2). В каждом исследовании первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня пиковой ОФВ1 в течение 3 ч после приема дозы [ОФВ1 (0–3ч)]. Вторичные конечные точки включали ответ на ОФВ1 (изменение от исходного уровня ОФВ1), оценку 7-вопросного опросника контроля астмы (АСQ-7) и оценку опросника контроля астмы, проведенного интервьюером (АСQ-1A) у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Кроме того, тяжелые обострения определялись как обострение астмы, требующее лечения системными (в т. ч. пероральными) кортикостероидами в течение трех последовательных дней и более. Ухудшение астмы определялось как прогрессирующее увеличение одного или нескольких симптомов астмы вне обычного диапазона повседневной астмы пациента (как определено исследователем места исследования) и продолжающееся в течение двух или более последовательных дней либо снижение наилучшего утреннего ответа ПСВ на 30% или более от среднего утреннего ответа в течение двух или более последовательных дней.

Результаты данных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что тиотропий может быть новой терапевтической альтернативой в качестве дополнительной терапии для пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой, не контролируемой имеющимися лекарственными препаратами, включая ИГКС и ДДБА. Основные преимущества – в улучшении легочной функции, контроля астмы и уменьшении обострений. Кроме того, тиотропий был хорошо переносим и никаких потенциальных рисков безопасности не наблюдалось. При объединенном анализе данных исследований по безопасности терапии тиотропием доля пациентов, сообщающих о нежелательных явлениях (НЯ), включая серьезные НЯ, была сопоставима между группами тиотропия и плацебо.

<sup>2</sup> Tiotropium Bromide. Available at: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium\\_bromide](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium_bromide).

- **Таблица 2.** Исследования эффективности и безопасности тиотропия у детей и подростков с БА
- **Table 2.** Studies of the efficacy and safety of tiotropium in children and adolescents with asthma

Исследование	Характеристика	Основные результаты
Е. Hamelmann et al. Исследование тиотропия у подростков с тяжелой астмой. Pensie Tina-asthma® [12]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое Число пациентов: 392 пациента Возраст: 12–17 лет с тяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 12 нед. Базисная терапия: высокие дозы ИГКС (>400 или >800 мкг/сут) +1 (ДДБА или АЛТР) / средние дозы ИГКС (<400 или <800 мкг/сут будесонида) + ≥ 2 (ДДБА и АЛТР)	У подростков с тяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии можно рассматривать в качестве альтернативы для поэтапного увеличения объема терапии. Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо
Е. Hamelmann et al. Исследование тиотропия у подростков со среднетяжелой астмой. Ruba Tina-asthma® [13]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое Число пациентов: 398 пациентов Возраст: 12–17 лет со среднетяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 48 нед. Базисная терапия: средние дозы ИГКС (400–800 мкг/сут будесонида) ± АЛТР	У подростков со среднетяжелой астмой тиотропий Респимат в дополнение к базисной терапии значительно улучшает функцию легких к 24 нед. (для 5 мкг/сут, $p < 0,001$ ), улучшает контроль симптомов астмы и качество жизни, при этом наибольший эффект достигался при использовании дозы 5 мкг/сут. Безопасность и переносимость тиотропия (в течение 48 нед.) сопоставимы с плацебо
S.J. Szeffler et al. Исследование тиотропия у детей с тяжелой астмой. Viva Tina-asthma® [14]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах Число пациентов: 401 пациент Возраст: 6–11 лет с тяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 12 нед. Базисная терапия: – ИГКС высокие дозы (>400 мкг/сут будесонида) + 1 (ДДБА или АЛТР) – ИГКС средние дозы (200–400 мкг/сут) + 2 (ДДБА и АЛТР)	У детей с тяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии улучшает функцию легких по сравнению с плацебо (5 мкг/сут, $p < 0,001$ ). Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо
C. Vogelberg et al. Исследование тиотропия у детей со среднетяжелой астмой. Cano TinA-asthma® [15, 16]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах Число пациентов: 403 пациента Возраст: 6–11 лет со среднетяжелой БА 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 48 нед. Базисная терапия: средние дозы ИГКС (200–400 мкг/сут будесонида) ± АЛТР	У детей со среднетяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии существенно улучшает функцию легких по сравнению с плацебо (5 и 2,5 мкг/сут, $p < 0,0001$ ). Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Побочные эффекты, типичные для антихолинэргического терапевтического класса, такие как сухость во рту и задержка мочи, были низкими или отсутствовали во всех возрастных группах [17, 18]. В результате этих значительных эффектов и обнадеживающего профиля безопасности тиотропий получил одобрение для использования в лечении астмы, как подробно описано выше.

Недавно были опубликованы еще исследования, оценивающие эффективность и безопасность тиотропия у детей дошкольного возраста (в возрасте 1–5 лет) с персистирующими астматическими симптомами [19, 20]. Данные исследования показали, что переносимость тиотропия была аналогична переносимости плацебо, что согласуется с предыдущими данными в более взрослых популяциях. И хотя средние показатели симптомов астмы в дневное время существенно не различались между группами, тиотропий показал потенциал снижения риска обострения астмы по сравнению с плацебо.

Следует отметить, что для лечения астмы тиотропий используется в ингаляторе Респимат. Это ручное устройство генерирует аэрозоль с высокой долей (55%) частиц оптимального аэродинамического диаметра, что обеспе-

чивает эффективное распределение и высокую легочную депозицию. Благодаря своей уникальной конструкции и механизму действия создается низкая скорость аэрозоля на выходе и удлинение времени выделения препарата. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта, вследствие чего существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути [21, 22]. К тому же тиотропий в ингаляторе Респимат находится в форме водного раствора и не содержит дополнительных веществ, поэтому снижается риск воздействия на слизистую дополнительными компонентами. Благодаря такому механизму генерации аэрозоля, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути у детей и подростков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При бронхиальной астме тиотропий является эффективным средством лечения, назначаемым в случае неэф-

фективности монотерапии ИГКС средними и высокими дозами или в комбинации с ДДБА, у подростков и детей с различными степенями тяжести астмы или в качестве альтернативного терапевтического варианта у пациентов, где ДДБА или другие дополнительные варианты непродуктивны или неэффективны. Добавление тиотропия Респимат в виде двух ингаляций по 2,5 мкг однократно к терапии БА у детей старше 6 лет, включающей средние дозы ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при atopической, неатопической БА, БА с ожирением и др.). По данным исследований, тиотропий Респимат сопоставим с ДДБА по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхо-

протективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами, такими как воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение), обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы [23]. Тиотропий показывает превосходный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. Таким образом, тиотропий является дополнительным, хорошо переносимым и эффективным терапевтическим вариантом для лечения пациентов с неконтролируемой астмой.



Поступила / Received 20.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2020

Принята в печать / Accepted 25.12.2020

### Список литературы

- Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.-P., Brightling C., Brusselle G. et al. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2020). Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf).
- Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.
- Cazzola M., Ora J., Rogliani P., Matera M.G. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(3):239–253. doi: 10.1080/17476348.2017.1289844.
- Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD000060. doi: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.
- Hamelmann E., Szefer SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
- Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/MCP.0000000000000229.
- Novelli F., Malagrino L., Dente F.L., Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(3):309–319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788945>.
- Halpin D.M., Kaplan A.G., Russell R.K. Why choose tiotropium for my patient? A comprehensive review of actions and outcomes versus other bronchodilators. *Respir Med*. 2017;128:28–41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.008.
- Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3.
- Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med*. 2014;108(9):1268–1276. doi: 10.1016/j.rmed.2014.06.011.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szefer S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16(1):20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
- Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C., Szefer SJ., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P. et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.
- Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A. et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601100>.
- Szefer SJ., Murphy K., Harper T. 3<sup>rd</sup>, Boner A., Laki I., Engel M. et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
- Dahl R., Engel M., Dusser D., Halpin D., Kerstjens H.A., Zaremba-Pechmann L. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: a pooled safety analysis. *Respir Med*. 2016;118:102–111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
- Dusser D., Ducharme F.M. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Thorax*. 2019;73:1753466618824010. doi: 10.1177/1753466618824010.
- Wachtel H., Nagel M., Engel M., El Azzi G., Sharma A., Suggett J. In vitro and clinical characterization of the valved holding chamber AeroChamber Plus(®) Flow-Vu(®) for administering tiotropium Respimat(®) in 1-5-year-old children with persistent asthmatic symptoms. *Respir Med*. 2018;137:181–190. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.010.
- Vrijlandt E.J.L.E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
- Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In vitro determination of Respimat® dose delivery in children: an evaluation based on inhalation flow profiles and mouth-throat models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
- 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. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(4):77–84. doi: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.

### References

- Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.-P., Brightling C., Brusselle G. et al. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2020). Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf).
- Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ed.). *National Program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention*. Moscow; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*.

- Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.
5. Cazzola M., Ora J., Rogliani P., Matera M.G. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(3):239–253. doi: 10.1080/17476348.2017.1289844.
  6. Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD000060. doi: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.
  7. Hamelmann E., Szeffler S.J. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs.* 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
  8. Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/MCP.0000000000000229.
  9. Novelli F., Malagrino L., Dente F.L., Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(3):309–319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788945/>.
  10. Halpin D.M., Kaplan A.G., Russell R.K. Why choose tiotropium for my patient? A comprehensive review of actions and outcomes versus other bronchodilators. *Respir Med.* 2017;128:28–41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.008.
  11. Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3.
  12. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med.* 2014;108(9):1268–1276. doi: 10.1016/j.rmed.2014.06.011.
  13. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szeffler S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2015;16(1):20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
  14. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C., Szeffler S.J., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P. et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.
  15. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A. et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601100. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601100>.
  16. Szeffler S.J., Murphy K., Harper T. 3<sup>rd</sup>, Boner A., Laki I., Engel M. et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
  17. Dahl R., Engel M., Dusser D., Halpin D., Kerstjens H.A., Zaremba-Pechmann L. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: a pooled safety analysis. *Respir Med.* 2016;118:102–111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
  18. Dusser D., Ducharme F.M. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466618824010. doi: 10.1177/1753466618824010.
  19. Wachtel H., Nagel M., Engel M., El Azzi G., Sharma A., Suggest J. In vitro and clinical characterization of the valved holding chamber AeroChamber Plus(®) Flow-Vu(®) for administering tiotropium Respimat(®) in 1-5-year-old children with persistent asthmatic symptoms. *Respir Med.* 2018;137:181–190. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.010.
  20. Vrijlandt E.J.L.E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
  21. Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In vitro determination of Respimat® dose delivery in children: an evaluation based on inhalation flow profiles and mouth-throat-models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
  22. 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. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
  23. Geppé N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V., Mizernitskiy Yu.L., Blokhin B.M., Bashkina O.A. et al. The use of tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Expert Council of the Paediatric Respiratory Society. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 12(4):77–84. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.

### Информация об авторах:

**Колосова Наталья Георгиевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: kolosovan@mail.ru

**Гребенева Ирина Владимировна**, к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: IrinG@rambler.ru

**Денисова Вероника Дмитриевна**, врач пульмонологического отделения Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: veronikad\_91@list.ru

### Information about the authors:

**Natalia G. Kolosova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

**Irina V. Grebeneva**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pulmonary Department, University Children's Clinical Hospital, Children's Hospital named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: IrinG@rambler.ru

**Veronika D. Denisova**, Head of the Pulmonary Department, University Children's Clinical Hospital, Children's Hospital named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: veronikad\_91@list.ru