

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
VILNIAUS UNIVERSITETAS

**LIETUVOS
SUAUGUSIŲJŲ
SUNKIOS ASTMOS
DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO
REKOMENDACIJOS
2017**

KAUNAS
2017

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
VILNIAUS UNIVERSITETAS

Kristina Biekšienė, Kęstutis Malakauskas, Edvardas Danila,
Rolandas Zablockis, Audra Blažienė, Skaidrius Miliauskas,
Raimundas Sakalauskas, Virginija Šileikienė

Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

Kaunas, 2017

Kristina Biekšienė, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Kęstutis Malakauskas, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Edvardas Danila, Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Rolandas Zablockis, Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Audra Blažienė, Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Skaidrius Miliauskas, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Raimundas Sakalauskas, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Virginija Šileikienė, Vilniaus universitetas, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB).

ISBN 978-609-454-260-2

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, 2017

© Lietuvos pulmonologų draugija, 2017

SANTRUMPOS

ACT – Astmos kontrolės testas
ACQ – Astmos kontrolės klausimynas
AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
ANCA – antibranduolinių citoplazminiai antikūnai
ATS – Amerikos krūtinės draugija
DAI – dozuoto aerozolio inhaliatorius
DMI – dozuotų miltelių inhaliatorius
ERS – Europos respiratologų draugija
FeNO – frakcinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija
FEV₁ – forsuotai iškvėpiamas tūris per pirmąją sekundę
FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa
GERL – gastroezofaginio reflukso liga
GINA – Pasaulinė astmos iniciatyva
GGK – geriamasis(-ieji) gliukokortikoidas(-ai)
IgE – E klasės imunoglobulinas
IGK – įkvėpiamasis(-ieji) gliukokortikoidas(-ai)
IL-5 – interleukinas penktas
IVBA – ilgo veikimo įkvėpiamasis(-ieji) β₂-agonistas(-ai)
IVMB – ilgo veikimo įkvėpiamasis muskarino receptorių blokatorius
HbCO – karboksihemoglobinas
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
NO – azoto oksidas
PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis
TLK – Tarptautinė ligų klasifikacija
TVBA – trumpo veikimo įkvėpiamasis(-ieji) β₂-agonistas(-ai)
TVMB – trumpo veikimo įkvėpiamasis(-ieji) anticholinerginis(-iai) vaistas(-ai)

SUNKIOS ASTMOS SAMPRATA

Sunki astma yra didelė sveikatos priežiūros bei socialinė ir ekonominė problema visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje. Jai būdingi dažni ligos paūmėjimai, reikalaujantys stacionarinio gydymo, laikinas arba ilgalaikis darbingumo praradimas, dažnesnės mirtys. Nors sunki astma sudaro mažiausią dalį iš visų sergančiųjų astma, tačiau sąlygoja didžiausias išlaidas, skirtas šiai ligai gydyti. Todėl sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems šiuos pacientus, svarbu suprasti sunkios astmos problemas ir taikyti tinkamiausias priemones joms spręsti.

Sunkia astma serga iki 5 proc. visų astma sergančių asmenų. Nors tokie duomenys skelbiami pastaraisiais dešimtmečiais, tačiau tikslus sunkios astmos paplitimas nežinomas. Epidemiologinius tyrimus sunkina vartojami skirtingi sunkios astmos apibrėžimai bei diagnostikos kriterijai. Kriatiškai vertinti skelbiamą sunkios astmos paplitimą verčia ir pasikeitęs supratimas apie astmos sunkumą, kontrolę, kuriems didelę įtaką turi vaistų vartojimas bei teisinga inhaliavimo technika.

Pastaraisiais metais keitėsi sunkios astmos supratimas, į klinikinę praktiką įdiegiami nauji vaistai sunkiai astmai gydyti, tapo aktualus sunkios astmos nustatymas ir individualaus gydymo parinkimas. Norint suprasti ir tinkamai diagnozuoti bei gydyti sunkią astmą, svarbu suvokti ir vartoti tinkamą terminologiją. Terminas „sunkiai gydoma astma“ (angl. *difficult-to-treat asthma*) apibūdina astma sergančius pacientus, kuriems gerą astmos kontrolę trukdo pasiekti tokie veiksniai, kaip gretutinės ligos, netinkamas vaistų vartojimas arba įvairūs išoriniai (aplinkos) veiksniai. Sunki astma apima sergančiuosius, kai astma išlieka nekontroliuojama, nepaisant intensyvaus adekvataus astmos ir gretutinių ligų gydymo, todėl kartais dar vadinama „sunkia refrakterine astma“.

Sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (didelė įkvėpiamojo gliukokortikoido dozė kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai tam, kad

astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išlieka nekontroliuojama.

Pirmoje lentelėje pateikiamos ekvivalentinės didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems asmenims pagal ERS/ATS rekomendacijas (2014).

Sunki astma nekontroliuojama, jei yra bent vienas iš žemiau pateiktų keturių kriterijų:

1. *Bloga simptomų kontrolė.* Astmos kontrolės klausimynas (ACQ) > 1,5 balų arba Astmos kontrolės testas (ACT) < 20 balų, arba astma nekontroliuojama pagal GINA kriterijus;
2. *Dažni sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus dėl astmos paūmėjimų buvo skirti du ir daugiau gydymo sisteminiais gliukokortikoidais kursai (kiekvienas ilgesnis nei 3 dienų trukmės).
3. *Labai sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus ligonis bent vieną kartą buvo gydytas stacionare arba intensyvosios terapijos skyriuje, arba jam buvo reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija.
4. *Bronchų obstrukcija.* Nepavartojus bronchus plečiamojo vaisto, $FEV_1 < 80$ proc. normos, esant FEV_1/FVC mažiau apatinės normos ribos.

1 lentelė. Didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems asmenims (pagal ERS/ATS, 2014)

Įkvepiamasis gliukokortikoidas	Paros dozė mikrogramais
Beklometazono dipropionatas	≥ 2000 (DMI ar CFC DAI) ≥ 1000 (HFA DAI)
Budezonidas	≥ 1600 (MDI ar DMI)
Ciklezonidas	≥ 320 (HFA DAI)
Flutikazono propionatas	≥ 1000 (HFA DAI ar DMI)
Mometazono furoatas	≥ 800 (DMI)
Triamcinolono acetonidas	≥ 2000

ERS – Europos respiratologų draugija; ATS – Amerikos krūtinės draugija; DMI – dozuotų miltelių inhaliatoriai; CFC – chlorfluorokarbonas; DAI – dozuoto aerozolio inhaliatoriai; HFA – hidrofluoralkanas.

SUNKIOS ASTMOS DIAGNOSTIKA

Sunki astma diagnozuojama nuosekliai trimis etapais:

- 1) Astmos diagnozės patvirtinimas.
- 2) Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių išaiškinimas.
- 3) Sunkios astmos ir jos fenotipo nustatymas.

1 etapas. Astmos diagnozės patvirtinimas

Diagnozuojant sunkią astmą, pirmiausia įvertinama, ar tikrai paciento klinikiniai, ligos istorijos, tyrimo duomenys atitinka *astmos diagnozę*. Klaidinga nekontroliuojamos sunkios astmos diagnozė pasitaiko 12–30 proc. atvejų.

Paciento tyrimas turi būti pradedamas nuo jo skundų ir ligos anamnezės išsiaiškinimo, atkreipiant dėmesį į astmos simptomus, sunkinančius ir paūmėjimus provokuojančius veiksnius. Patvirtinant astmos diagnozę, svarbu patvirtinti ir dokumentuoti bronchų obstrukcijos kintamumą. Tam atliekami plaučių funkcijos tyrimai spirometrija, bronchų plėtimo mėginys, PEF-metrija (pagal astmos diagnostikos rekomendacijas). Kiti plaučių funkcijos tyrimai, pvz., dujų difuzijos tyrimas, bronchų provokaciniai mėginiai, prireikus, gali būti atlikti, kai yra santykinai gera plaučių funkcija, ypač kai nesutampa ligos anamnezės, objektyvaus tyrimo ir spirometrijos duomenys.

Svarbu pasireiškiančius klinikinius simptomus atskirti nuo kitų ligų ir būklių, kurios gali imituoti astmą ar būti su ja susiję (2 lentelė).

Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sunkiai astmai ir kitoms ligoms diferencijuoti, pateikiami 3 lentelėje.

2 lentelė. Ligos ir klinikinės situacijos, kurias reikia diferencijuoti nuo sunkios astmos

<ul style="list-style-type: none"> • Disfunkcinis dusulys, balso klosčių disfunkcija • Lėtinė obstrukcinė plaučių liga • Hiperventiliacija su panikos priepuoliais • Obliteruojantis bronchiolitas • Stazinis širdies nepakankamumas • Nepageidaujami vaistų poveikiai, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) vartojimas • Bronhektazės, cistinė fibrozė • Hipersensityvinis pneumonitas (egzogeninis alerginis alveolitas) • Hipereozinofilinis sindromas • Plaučių embolija • Virusinis tracheobronchitas • Endobronchiniai pokyčiai (pvz., karcinoidas, trachėjos arba bronchų sriktūra, svetimkūnis) • Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė • Įgyta tracheobronchomaliacija
--

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai.

3 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sergantiems sunkia astma

Tyrimai		Pastabos
<i>Funkcijų</i>	Plaučių tūriai	Esant neaiškios kilmės dusuliui, rūkaliams
	Dujų difuzija plaučiuose	Rūkaliams, vėlyva astmos pradžia
	Nespecifinis bronchų provokacijos mėginys (metacholinas, fizinis krūvis ir pan.)	Esant normaliai arba beveik normaliai plaučių funkcijai
	Nosies azoto oksidas (NO), kvėpavimo takų biopsinės medžiagos elektroninė mikroskopija, cilijų judrumas ir funkcija	Įtariant pirminę ciliarinę diskineziją
	Fizinio krūvio pajėgumo mėginiai	Kai pacientas dūsta esant pakankamai plaučių funkcijai

3 lentelės tęsinys

Tyrimai		Pastabos
Laboratoriniai	<i>Aspergillus</i> specifiniai IgE (svarstyti ir kitų grybų)	Kai padidėjęs bendrojo IgE kiekis, yra centrinės bronchektazės arba eozinofilija kraujyje
	Chloro kiekis prakaitė	Įtariant cistinę fibrozę, esant bronchektazėms, mukociliarinio klirenso sutrikimams, nevaisingumui, šeiminei anamnezei
	Antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Įtariant eozinofilinę granulomatozę su poliangitu ar kitą vaskulitą
	Genetiniai tyrimai	Įtariant cistinę fibrozę, pirminę ciliarinę diskineziją
	Kotininio kiekis seilėse arba šlapime, karboksihemoglobino (HbCO) kiekis kraujyje	Rūkymo faktui patvirtinti
Endoskopiniai	Bronchoskopija	Paneigti kitoms ligoms
	Fibrooptinė rinoskopija arba laringoskopija	Rinosinusitui, balso klosčių disfunkcijai nustatyti
Radiologiniai	Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija	Įtariant kitas plaučių ligas, esant pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje
	Prienosinių ančių kompiuterinė tomografija	Lėtiniam sinusitui diagnozuoti
Psichologiniai	Psichosocialinis, psichiatrinis įvertinimas	Sergantiesiems astma, kuriems psichosocialiniai sutrikimai gali būti pirminiai

NO – azoto oksidas; IgE – imunoglobulinas E; ANCA – antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai; HbCO – karboksihemoglobino.

2 etapas. Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių išaiškinimas

Siekiant optimalios astmos kontrolės, reikia iširti gretutines ligas bei išsiaiškinti aplinkos ir kitus veiksnius, sunkinančius ligos eigą (4 lentelė).

4 lentelė. Gretutinės ligos ir sunkinantys veiksniai, susiję su sunkia astma

- Rinosinusitas, nosies polipai
- Psichologiniai veiksniai: individualios savybės, simptomų suvokimas, nerimas, depresija
- Balso klosčių disfunkcija
- Obstrukcinė miego apnėja
- Hiperventiliacijos sindromas
- Hormonų pokyčiai: premenstruacijos, menstruacijos, menopauzė, skydliaukės funkcijos sutrikimai, nėštumas
- Gastroezofaginio reflukso liga
- Vaistai: aspirinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, beta adrenoblokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
- Nutukimas
- Rūkymas arba su rūkymu susijusios ligos
- Netinkama vaistų įkvėpimo technika
- Vaistų vartojimo režimo nesilaikymas
- Įsijautrinimas aplinkos alergenams ir toksinės medžiagos aplinkoje

Rinosinusitas diagnozuojamas 75–80 proc. sergančiųjų sunkia astma. Nosies polipai būna nedidelei daliai suaugusiųjų. Sergantieji sunkia astma turi būti tiriami dėl viršutinių kvėpavimo takų ligų, nes jų gydymas gali pagerinti astmos kontrolę.

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) sergantiems sunkia astma gali būti nustatoma iki 60–80 proc. atvejų. Nors akivaizdžių klinikinių įrodymų apie GERL gydymo naudą stinga, tačiau pacientams, kuriems sunki astma yra blogai kontroliuojama ir GERL yra simptominis tikslinga skirti priešrefliksinį gydymą.

Nutukimas yra dažna gretutinė sunkios astmos būklė. Sunki astma nutukusiems žmonėms nepakankamai kontroliuojama dėl gretutinių ligų (pvz., obstrukcinės miego apnėjos, GERL), fizinio pajėgumo ir plaučių tūrių sumažėjimo (dėl pilvo riebalų). Nutukusiems, sergantiems sunkia astma gali būti sumažėjęs gydymo gliukokortikoidais poveikis. Šiems pacientams labai svarbu mažinti kūno svorį ne tik didinant fizinį aktyvumą, bet ir kitomis priemonėmis (pvz., dieta ir kt.).

Nerimas ir depresija sergantiems sunkia astma nustatomi 25–49 proc. atvejų. Dėl nerimo ir depresijos padažnėja astmos paūmėjimai bei vizitai į skubiosios pagalbos skyrių. Be to, panikos ataką galima supainioti su astmos priepuoliu arba paūmėjimu. Įtarus nerimo ir depresijos

simptomus, pacientas turėtų būti siunčiamas psichiatru konsultuoti. Visgi, skiriant psichologinę pagalbą, apimančią įvairias elgesio, relaksacijos technikas, teigiamo poveikio astmos kontrolei dažniausiai negaunama.

Visada reikia įvertinti, ar pacientas laikosi vaistų vartojimo režimo, ar taisyklinga vaistų įkvėpimo technika. Vaistų vartojimo įvertinimas yra sudėtingas. Prednizolono, teofilino koncentracijos kraujyje tyrimas, sisteminių gliukokortikoidų sąlygoti nepageidaujami poveikiai ir kortizolio kiekio sumažėjimas serume padeda įvertinti geriamųjų vaistų vartojimą. Taip pat galima patikrinti likusių dozių skaičių inhaliatoriuje bei vaistų išrašymo duomenis. Jei patvirtinama, kad pacientas nevartoja medikamentų, gydytojas turėtų mokyti apie astmą, jos eigą bloginančius veiksnius ir motyvuoti astma sergančiuosius vartoti jiems skirtus medikamentus.

Atopija ir alergija ilgą laiką buvo siejama su astma, ypač su sunkia astma. Kaip parodė didelės imties epidemiologinių tyrimų rezultatai, sunki astma yra mažiau susijusi su atopija ir alergija nei lengvesnė astma. Nemažai pacientų, sergančių sunkia astma, yra įsijautrinę grybams, tokiems, kaip *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*, *Trichophyton spp.* ir kitiems. Įvertinus specifinių IgE kraujyje arba odos dūrio mėginių, provokuojančių alergenų ir simptomų ryšio prielaidas, galima mėginti nustatyti veiksnius, turinčius įtakos astmos simptomams ir paūmėjimams.

Rūkymas blogina sunkios astmos kontrolę. Rūkant kinta kvėpavimo takų uždegimo pobūdis, silpnėja gliukokortikoidų poveikis. Pasyvus rūkymas taip pat blogina astmos eigą. Ar pacientas rūko, galima nustatyti ištiriant kotininą šlapime arba seilėse bei karboksihemoglobino kiekį arteriniame kraujyje. Metus rūkyti, pagerėja astmos kontrolė.

Oro taršos mažinimo įtaka sunkios astmos kontrolei nepakanamai ištirta. Kaip rodo tyrimai, astmos baigtys pagerėjo sumažėjus transporto išmetamų dujų taršai miestuose.

3 etapas. Sunkios astmos ir jos fenotipo nustatymas

Sunkios astmos diagnozė patvirtinama tik po paciento specializuoto ištyrimo, pakankamos gydymo ir stebėsenos trukmės, paprastai trunkančios iki 3 mėn.

Patvirtinus sunkios astmos diagnozę, tiriama dėl jos fenotipo. Sunki astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiniu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais, gydomuoju poveikiu ir baigtimis. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo taikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį. Kvėpavimo takų uždegimo tipas, alergija, nutukimas, amžius, kai prasidėjo astma, bronchų obstrukcija, paūmėjimai, jautrumas gliukokortikoidams yra tie požymiai, pagal kuriuos gali būti išskirtas konkretus ligos fenotipas (5 lentelė).

5 lentelė. Sunkios astmos fenotipai ir jų požymiai

Fenotipas	Požymiai
Sunki alerginė astma	Ankstyva ligos pradžia, šeiminė astmos anamnezė, atopija, dermatitas, nosies polipai, padidėjęs IgE kiekis kraujo serume, padidėjęs FeNO kiekis iškvėpiamame ore, eozinofilija kraujyje ir skrepliuose
Sunki eozinofilinė astma	Vėlyva ligos pradžia, nedaug simptomų, dažniau serga vyrai, pasikartojantys paūmėjimai, nosies polipai, sinusitas, eozinofilija kraujyje ir skrepliuose, padidėjęs FeNO kiekis iškvėpiamame ore, dažnai priklausomi nuo sisteminių gliukokortikoidų, kai kuriems gali būti aspirino sukelta kvėpavimo takų liga (ankščiau taip vadinta „aspirininė astma“)
Sunki nutukusiųjų astma	Vėlyva pradžia (50–60 metų amžiuje), dažniau serga moterys, nutukimas, padidėjęs kūno masės indeksas, dažni paūmėjimai, dažnos gretutinės ligos (obstrukcinė miego apnėja, GERL)
Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija	Ankstyva pradžia, atopija, išreikšti simptomai, normalus KMI, padidėjęs bronchų hiperraktyvumas, nuolatinė bronchų obstrukcija, sustorėjusi kvėpavimo takų sienelė, remodeliacija, perteklinis β_2 agonistų vartojimas
Sunki neutrofilinė astma	Vėlyva ligos pradžia, rūkymas, neutrofilija skrepliuose, sumažėjęs FEV ₁ , nuolatinė bronchų obstrukcija, atsparumas gliukokortikoidams

IgE – imunoglobulinas E; FeNO – fracinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija; GERL – gastroezofaginio reflukso liga; KMI – kūno masės indeksas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo greitis per pirmąją sekundę.

Tyrimai, kurie padeda išskirti konkretų sunkios astmos fenotipą, pateikiami 6 lentelėje.

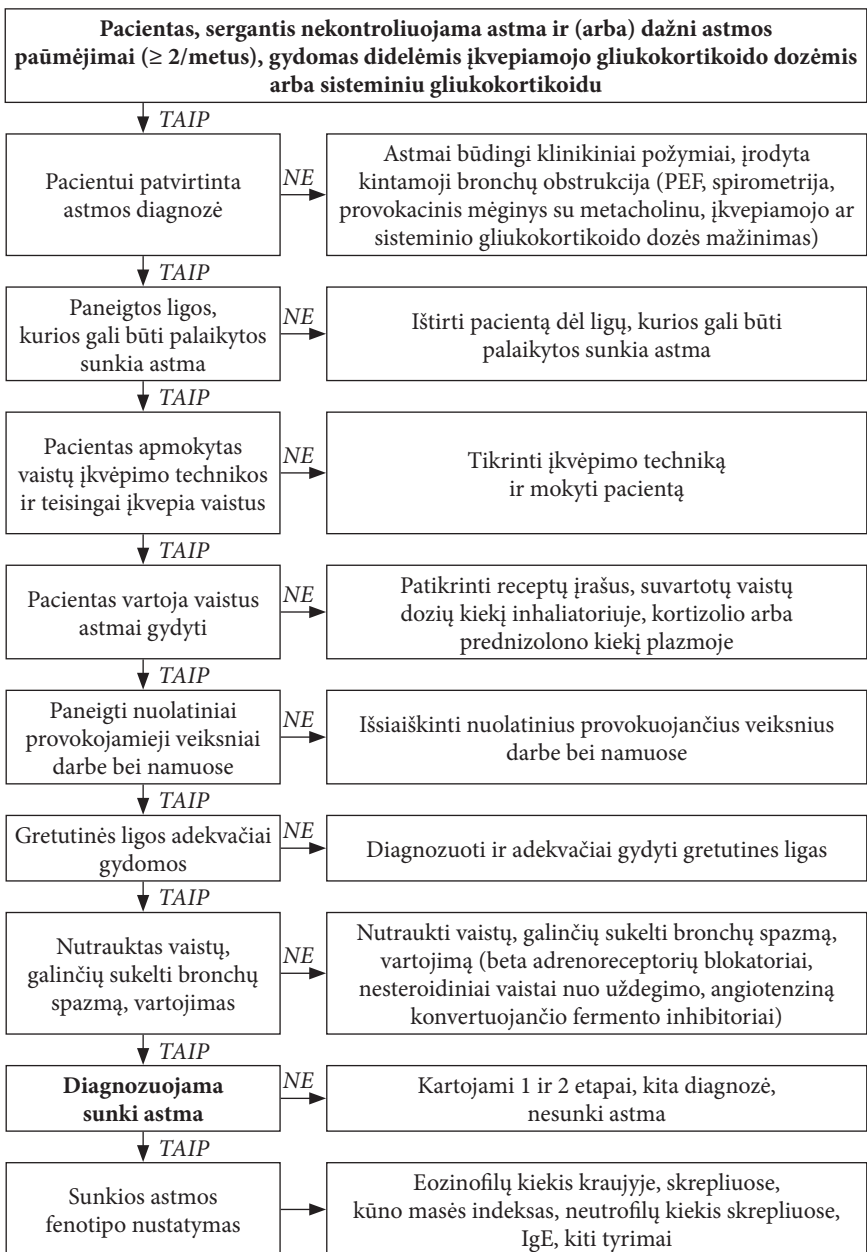
Žemiau pateikiamas sunkios astmos diagnostikos algoritmas (1 pav.).

Sunkios astmos diagnozė formuluojama pagal Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarime (2015) pateiktas rekomendacijas. Sunkios astmos fenotipas diagnozėje nerašomas.

6 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti išskiriant sunkios astmos fenotipą

Tyrimas	Sunkios astmos fenotipas
Eozinofilų skaičius kraujyje	Sunki eozinofilinė astma Sunki alerginė astma
Indukuotų skreplių citologinis tyrimas	Sunki eozinofilinė astma Sunki neutrofilinė astma Sunki nutukusiųjų astma
Bronchoalveolinio lavažo skysčio citologinis tyrimas	Sunki eozinofilinė astma Sunki neutrofilinė astma Sunki nutukusiųjų astma
Bendrojo ir specifinių IgE kiekio nustatymas kraujyje	Sunki alerginė astma
FeNO kiekis iškvepiamame ore	Sunki eozinofilinė astma
Spirometrija su bronchų plėtimo mėginiu, kūno pletizmografija, dujų difuzijos tyrimas	Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija
Bronchų sienelės biopsija ir morfologinis tyrimas	Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija
Rinoskopija	Sunki alerginė astma Sunki eozinofilinė astma

IgE – imunoglobulinas E; FeNO – frakcinė iškvepiamo azoto oksido koncentracija.



1 pav. Sunkios astmos diagnostikos algoritmas

SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS

Sunkios astmos gydymas apima ne vien vaistų vartojimą, bet visą kompleksą ilgalaikių priemonių, vartojamų šios ligos priešasčių, simptomų bei pasekmių prevencijai ir šalinimui. Dažnai, gydant sunkią astmą, prireikia daugiadisciplinės specialistų komandos. Paprastai ilgalaikis medikamentinis astmos gydymas remiasi periodišku simptomų kontrolės ir paūmėjimų rizikos vertinimo principu. Prieš sudarant sunkios astmos gydymo planą, pirmiausia reikia išsiaiškinti galimas visas kitas priežastis, dėl kurių astmos gydymas gali būti neveiksmingas. Pagrindinis tikslas, gydant sunkią astmą, yra ligos paūmėjimų ir skubių hospitalizavimų retinimas, o ne visiška astmos simptomų kontrolė. Todėl, siekiant išvengti perteklinio vaistų vartojimo, vaistų perdozavimo ir jų sukeliama nepageidaujamo poveikio, pacientams, sergantiems sunkia astma, gali tekti siekti tik dalinės astmos simptomų kontrolės.

Vaistai sunkiai astmai gydyti

Įkvepiamieji ir sisteminiai gliukokortikoidai. Įkvepiamieji gliukokortikoidai yra pagrindiniai vaistai sunkiai astmai gydyti. Jie pasižymi uždegimą slopinamuoju poveikiu ir yra veiksmingi gydant daugelį sunkia astma sergančių pacientų. Įkvepiamieji gliukokortikoidai palengvina astmos simptomus, pagerina plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, sumažina bronchų hiperreaktyvumą, retina paūmėjimus.

Įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės poveikio kreivė yra individuali, tačiau sergantiesiems sunkia astma veiksmingos gali būti tik didelės šių vaistų dozės. Kai astma išlieka nekontroliuojama, skiriant dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes, reikėtų apsvarstyti įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės didinimą iki labai didelių dozių (>2000 µg/d. beklometazono arba ekvivalentiška kito įkvepiamojo gliukokortikoido dozė) arba itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido skyrimą. Skiriant labai didelę įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozę, padidėja ir sisteminio nepageidaujamo poveikio rizika.

Kai, nepaisant gydymo didelėmis įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 agonistų dozėmis arba kitu pridedamuoju vaistu, kas 2–3 mėnesius prireikia trumpalaikių geriamųjų gliukokortikoidų kursų, reiktų apvarstyti tikslingumą skirti mažas palaikomąsias geriamųjų gliukokortikoidų dozes. Dėl galimų sisteminių nepageidaujamų gliukokortikoidų poveikių palaikomajam gydymui skiriama mažiausia veiksminga geriamojo gliukokortikoido dozė ir kaip įmanoma trumpesnį laiką. Ilgą laiką vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai sukelia nepageidaujamų poveikių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio priaugimą, cukrinį diabetą, arterinę hipertenziją. Svorio priaugimas ateityje gali sunkinti astmos kontrolę. Todėl nuolat vartojant sisteminius gliukokortikoidus ir dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes, nereiktų pamiršti stebėti svorio priaugimą, kraujospūdį, gliukozės kiekį kraujyje, regą, kaulų tankį.

Sunki astma dažnai apibūdinama kaip gliukokortikoidams atspari arba nejautri. Kad būtų palaikoma tam tikro lygio astmos kontrolė, iki 30 proc. sunkia astma sergančių asmenų be įkvepiamųjų gliukokortikoidų reikia ir sisteminio poveikio gliukokortikoidų. Pacientai, kurių astmos kontrolei pasiekti reikia geriamųjų gliukokortikoidų, o būklė pablogėja juos sumažinus arba nutraukus, apibūdinami kaip priklausomi nuo geriamųjų gliukokortikoidų. Atsparumas gliukokortikoidams nėra nuolatinis ir susijęs su tam tikromis būklėmis, pvz., nutukimas, rūkymas, sumažėjęs vitamino D kiekis bei neutrofilinis kvėpavimo takų uždegimas.

Trumpo ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai. Trumpo veikimo β_2 agonistai, dažniausiai salbutamolis, skiriami ūmiems astmos simptomams palengvinti. Perteklinis trumpo veikimo β_2 agonistų vartojimas susijęs su vaistų toksiškumu bei padidėjusiu mirštamumu nuo astmos. Todėl jie skiriami tik pagal reikalą simptomams palengvinti, bet ne nuolatiniam gydymui. Gydant sunkią astmą labai greitai pasiekiamos rekomenduojamos didžiausios vaistų dozes. Kai kuriems sunkia astma sergantiems pacientams simptomai labiau palengvėja trumpo veikimo bronchus plečiamuosius vaistus vartojant per purkštuvą.

Kaip alternatyva trumpai veikiančiam β_2 agonistui arba kartu su juo gali būti vartojami trumpo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, pvz., ipratropio bromidas. Taip sumažinama β_2 agonistų paros dozė, išvengiama jų perdozavimo bei nepageidaujamo poveikio, pvz., galūnės – tremoro sutrikimo. Nors ipratropio bromidas yra mažiau veiksmingas, tačiau gerai toleruojamas.

Dažniausiai sunkia astma sergantys pacientai gydomi įkvepiamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo β_2 agonistu deriniu. Tačiau daliai šių pacientų vis tiek išlieka bronchų obstrukcija. Padidinta įkvepiamojo gliukokortikoido dozė, kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu labiau pagerina astmos kontrolę nei vien įkvepiamojo gliukokortikoido vartojimas. Be to, kai kurių sunkia astma sergančių pacientų savijauta yra geresnė vartojant šį vaistų derinį, nors nėra pasiekiami optimali astmos simptomų kontrolė. Vien ilgo veikimo β_2 agonistas (be įkvepiamojo gliukokortikoido) dėl didesnės mirties rizikos neskiriamas astmai gydyti.

Ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus tiotropio bromido veiksmingumas patvirtintas, skiriant jį papildomai nuolatiniam gydymui sunkia astma sergantiems pacientams, kuriems nepavyko pasiekti pakankamos astmos kontrolės gydant didele įkvepiamojo gliukokortikoido doze kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu. Kasdien įkvepiant 5 μg tiotropio, galima pagerinti ligos kontrolę ir suretinti astmos paūmėjimus, sumažinti trumpo veikimo β_2 agonistų poreikį, išvengti įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės didinimo arba geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo.

Teofilinas. Manoma, kad teofilinas padidina jautrumą gliukokortikoidams, tačiau tyrimų su sergančiais sunkia astma neatlikta. Teofilinas pasižymi silpnesniu bronchus plečiamuoju poveikiu nei β_2 agonistai ir uždegimą slopinamuoju poveikiu nei įkvepiamieji gliukokortikoidai. Lėtai atsipalaiduojantis teofilinas gali būti skiriamas kaip papildoma gydymo priemonė, kai gydymas įkvepiamaisiais gliukokortikoidais nepakankamai veiksmingas ir kai pacientas negali vartoti ilgo veikimo įkvepiamųjų β_2 agonistų.

Leukotrienų receptorių antagonistai. Sunkia astma sergantiems pacientams, kuriems vartojant dideles įkvepiamojo gliukokortikoido dozes ir ilgo veikimo β_2 agonistą, astma išlieka nekontroliuojama, rekomenduojama pridėti leukotrienų receptorių antagonistus. Geresnis poveikis gaunamas, kai leukotrienų receptorių antagonistai skiriami sergantiejiems aspirino išprovokuota kvėpavimo takų liga (ankščiau vadinta aspirinine astma).

Makrolidai. Nors klinikiniai tyrimai parodė tam tikrą ilgalaikio makrolidų vartojimo veiksmingumą gydant sergančiuosius sunkia neutrofile astma, tačiau, nesant patikimų įrodymų, jie nerekomenduojami.

Priešgrybiniai vaistai. Vaistai nuo grybų rekomenduojami sunkia astma sergantiesiems, kuriems kartojasi alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimai. Šis gydymas suretina paūmėjimus ir sumažina simptomus. Nesant patvirtintai alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės diagnozei, o tik įsijautrinimui *Aspergillus* grybams, t. y. teigiamam odos dūrio mėginiui arba padidėjusiam specifinių IgE kiekiui kraujyje, gydymo vaistais nuo grybų neskiriama.

Biologiniai vaistai. *Omalizumabas* – monokloninis IgE antikūnas (anti-IgE), skiriamas sergantiesiems sunkia alergine astma kaip pridedamasis vaistas. Gydant omalizumabu, sumažėja astmos simptomai, paūmėjimų dažnis, įkvepiamo gliukokortikoido dozė, skubios pagalbos medikamentų poreikis. Jei po 16 savaičių bandomojo gydymo astmos kontrolė nepagerėja, nesuretėja jos paūmėjimai, nepagerėja gyvenimo kokybė, mažai tikėtina, kad tolesnis gydymas omalizumabu bus veiksmingas.

Mepolizumabas — monokloninis IL-5 antikūnas (anti-IL-5), kaip pridedamasis vaistas skiriamas sergantiesiems sunkia eozinofiline astma. Klinikiniai tyrimai parodė, kad, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma mepolizumabu, pagerėja gyvenimo kokybė, simptomų kontrolė, plaučių funkcija, sumažėja paūmėjimų skaičius, galima sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozę.

Reslizumabas – monokloninis IL-5 antikūnas (anti-IL-5), kaip

pridedamasis vaistas skiriamas sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams. Gydant reslizumabu, pagerėja sergančiųjų plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, palengvėja astmos simptomai, retėja paūmėjimų dažnis.

Pacientai, kuriems palaikomajam gydymui pirmą kartą skirti biologiniai vaistai (omalizumabas, mepolizumabas, reslizumabas), stebimi kas keturias savaites, o po 16 savaitių vertinamas gydymo klinikinis veiksmingumas. Toliau tęsiant gydymą biologiniu vaistu, pacientas kontrolei pas šį gydymą skyrusį gydytoją atvyksta ne rečiau kaip kas 6 mėn.

Bronchų termoplastika

Bronchų termoplastika – tai gydymo būdas, kai broncho sienelė bronchoskopijos metu per specialų prietaisą, išskiriantį radiodažnumines bangas, veikiama karščiu ir taip sumažinama astmos metu padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė. Dėl procedūros rizikos ir tik vidutinio klinikinio veiksmingumo, bronchų termoplastika atliekama tik gerai atrinktiems pacientams centruose, įvaldžiusiuose šią metodiką. Lietuvoje šis sunkios astmos gydymo metodas dar nenaudojamas.

Sunkios astmos gydymas atsižvelgiant į fenotipą

Dažnai sunkia astma sergančių pacientų astma išlieka nekontroliuojama, nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo, provokuojančių ir sunkinančių veiksnių vengimo. Pacientui, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo pritaikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį. Gydymas omalizumabu atvėrė individualizuoto sunkios astmos gydymo galimybę. Tačiau numatyti, kuriems pacientams gydymas bus veiksmingas, sudėtinga, reikalingas bandomasis gydymo laikotarpis. Paremtas naujausiais klinikinių tyrimų duomenimis, pridedamasis sunkios astmos gydymas pagal fenotipus pateikiamas 7 lentelėje.

Sunkios astmos gydymo galimybių apibendrinimas pateikiamas 8 lentelėje.

7 lentelė. Sunkios astmos pridedamasis gydymas remiantis fenotipu

Fenotipas	Gydymas
Sunki alerginė astma	Anti-IgE vaistas (omalizumabas)
Sunki eozinofilinė astma	Anti IL-5 vaistas (mepolizumabas, reslizumabas)
Sunki nutukusiųjų astma	Svorio mažinimas
Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija	Ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius Bronchų termoplastika
Sunki neutrofilinė astma	Makrolidas*

IgE – E klasės imunoglobulinas; IL-5 – interleukinas 5; * – veiksmingumas neįrodytas.

8 lentelė. Sunkios astmos gydymo galimybių santrauka

Sunkios astmos gydymas
Įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) išlieka pagrindiniais vaistais sunkiai astmai gydyti Kiti gydymo variantai gali būti:
<i>Optimizuoti IGK/IVBA dozę:</i> kai kuriems pacientams teigiamą atsaką galima gauti skiriant didesnes nei įprastai IGK dozes. Tačiau toks gydymas didina sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką. Pasiekus optimalią vaistų dozę, ji turi būti mažinama lėtai, kas 6–3 mėn.
<i>Geriamieji gliukokortikoidai (GGK):</i> kai kuriais sunkios astmos atvejais yra veiksmingas palaikomasis gydymas mažomis GGK dozėmis. Pacientai turi būti stebimi dėl GGK nepageidaujamų poveikių ir laiku pradėti juos gydyti
<i>Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais neatsižvelgiant į fenotipą:</i> pacientams, kuriems išliko nekontroliuojami simptomai ir nuolatinė bronchų obstrukcija, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis ir IVBA, papildomai skirti ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių arba leukotirenų receptorių antagonistų, arba teofiliną
<i>Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais atsižvelgiant į fenotipą:</i> pacientams, sergantiems sunkia alergine astma ir padidėjusiu IgE kiekiu, gali būti veiksmingas gydymas anti-IgE vaistu, sunkia eozinofiline astma – anti-IL-5 vaistu, esant aspirino išprovokuota kvėpavimo takų ligai (aspirininei astmai) – leukotrienų receptorių antagonistu
<i>Nefarmakologinis gydymas:</i> bronchų termoplastika gali būti veiksminga selektyviai atrinktiems pacientams; psichologinė pagalba

IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo įkvėpiamasis β_2 -agonistas; GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IgE – E klasės imunoglobulinas; IL-5 – interleukinas 5.

PAGALBOS ORGANIZAVIMAS SERGANTIEMI SUNKIA ASTMA

Sunkia astma sergantys pacientai paprastai turi ilgą ligos istoriją, serga gretutinėmis ligomis, vartoja dideles įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozes, epizodiškai arba nuolat geriamuosius gliukokortikoidus, galinčius sukelti nepageidaujamus poveikius, patiria dažnus ir sunkius ligos paūmėjimus. Sunkios astmos, gretutinių ligų, komplikacijų diagnostikai reikia specializuotų kvėpavimo sistemos tyrimų (pvz., bronchoskopijos, bronchoalveolinio lavažo ir kt.). Šiems pacientams gali išsivystyti sunkūs, netgi gyvybei pavojingi astmos paūmėjimai, kurių metu būtinas intensyvus stacionarinis gydymas (taip pat ir neinvazinė arba invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija). Daugumoje Europos šalių sunki astma diagnozuojama ir pacientai gydomi specializuotuose sunkios astmos centruose, koordinuojant tinkamą kompetenciją turintiems gydytojams pulmonologams.

Lietuvoje rekomenduojame, kad sunkia astma sergantys pacientai būtų tiriami, patvirtinant (paneigiant) sunkios astmos diagnozę, skiriamas gydymas ir stebėsena universitetų ligoninių pulmonologijos klinikos (pulmonologijos ir alergologijos centro) sunkios astmos centre ar kitam funkciniam padalinyje. Esant indikacijų, sunkios astmos centre šiuos pacientus konsultuoja ir kitų specialybių gydytojai bei kiti specialistai (alergologas ir klinikinis imunologas, ausų nosies gerklės gydytojas, gastroenterologas, dietologas, kardiologas, endokrinologas, chirurgas, psichiatras, logopedas, psichologas).

Svarbiausi šių centrų uždaviniai:

- Patvirtinti sunkios astmos diagnozę.
- Įtarti ligas arba būkles, kurios imituoja sunkiai gydomą astmą arba įtakoja astmos eigą (pvz., obstrukcinė miego apnėja, GERL ir kitos).
- Gydyti gretutines ligas ir būkles, prireikus siųsti pacientą konsultuoti atitinkamam specialistui.

- Parinkti pacientui individualizuotą gydymą.
- Mokyti sergantį sunkia astma.

Indikacijos konsultacijai sunkios astmos centre pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Indikacijos konsultacijai sunkios astmos centre

- Astma nekontroliuojama, vartojant didelę įkvėpamojo gliukokortikoido dozę su ilgo veikimo β_2 agonistu arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu.
- Per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai.
- Sergantieji astma, vartojantys tris kontroliuojamuosius vaistus (taip pat didelę įkvėpamojo gliukokortikoido dozę).
- Pasireiškia dažni astmos paūmėjimai (du ir daugiau per metus), kurių gydymui buvo skirti sisteminiai gliukokortikoidai ilgiau nei tris dienas.
- Buvo gyvybei pavojingas astmos paūmėjimas (gydytas intensyviosios terapijos skyriuje arba jam buvo skirta dirbtinė plaučių ventiliacija), vartojant didelę įkvėpamojo gliukokortikoido dozę.

Centre patvirtinus sunkios astmos diagnozę ir skyrus pacientui gydymą, jo būklė stebima kas 1–3 mėn., kiekvieno vizito metu įvertinant astmos kontrolės lygį, plaučių funkciją, vaistų vartojamumą ir įkvėpimo techniką, nepageidaujamą vaistų poveikį. Pasiekus ligos kontrolę, sunkia astma sergantis pacientas toliau stebimas ir gydomas gydytojo pulmonologo arba gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo arba šeimos gydytojo kas 6 mėn. siunčiant konsultuoti į sunkios astmos centrą.

LITERATŪRA

1. Albert W, Wu AW, Skinner EA, Markson L, Clark RD, McDonald RC, et al. Treatment patterns among adult patients with asthma factors associated with overuse of inhaled β -agonists and underuse of inhaled corticosteroids. *Arch Intern Med.* 1999; 159(22):2697-704.
2. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven Ph, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, et al. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. *Respir Med.* 2014; 108(3):438-44.
3. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax.* 2011; 66(10):910-17.
4. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma ChM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1189-97.
5. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013; 19(8):977-9.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterket PJ, et al. International ERS/ATS guideliness on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73. Erratum in: *Eur Respir J.* 2014; 43(4):1216.
7. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(8):639-52.
8. Dias-Ju'nior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(5):1368-77.
9. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(5):602-15.
10. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2):299-310.
11. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax.* 2012; 67(3):193-8.
12. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et.al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(1):110-6.e1.
13. Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Revised 2017. Available at: <http://www.ginasthma.com>.

14. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(3):218–24.
15. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(4):896–902.
16. Ismaila AS, Sayani AP, Marin M, Su Z. Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2013; 13:70.
17. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(2):308–14.
18. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13):1198–207.
19. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(2):405–13.
20. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(4):315–23.
21. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
22. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(7):598–602.
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1198–207.
24. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(1):59–99.
25. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22(3):478–83.

26. Sakalauskas R, Danila E, Malakauskas K, Zablockis R, Bagdonas A, Biekšienė, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas 2015. (Astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos). Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>.
27. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(5):744–8.
28. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2012; 6:27–40.
29. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18(5):716-25.
30. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(4):268–74.

Redaktorius Kęstutis Malakauskas
Kalbos redaktorė Teresė Leskauskienė
Maketuotoja Jelena Babachina

2017-05-17. 1,75 spaudos l. Tiražas 600 egz.
Leido ir spausdino UAB „Vitae Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas
Puslapis internete www.tuka.lt
El. paštas info@tuka.lt