

SUNKŪS SUAUGUSIŲJŲ ASTMOS PAŪMĖJIMAI

Vaida Averjanovaitė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ivadas. 2016 m. buvo suformuota bendra Europos respiratologų draugijos (angl. *the European Respiratory Society*, ERS) ir Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (angl. *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) darbo grupė. Jie atliko išsamią naujausių mokslinių tyrimų apžvalgą, siekdami apibendrinti naujausius duomenis apie suaugusiųjų sunkius bronchinės astmos paūmėjimus. Apžvalga publikuota 2019 m., joje nagrinėjamas sunkių bronchinės astmos paūmėjimų apibrėžimo klausimas, aptariami šių būklę sukeliantys bei rizikos veiksniai, gydymo ir prevencijos aktualijos, taip pat svarstomi ir astmos srities tyrimų prioritetai ateityje [1]. Šiame straipsnyje ketinama apibendrinti pagrindines ERS/EAACI publikacijos įžvalgas.

Sunkaus astmos paūmėjimo apibrėžimas.

Literatūroje, apibūdinant bronchinės astmos paūmėjimus, dažniausiai nurodomas epizodinis, sąlyginai greitai išsivystantis astmos simptomų suintensyvėjimas, reikalaujantis keisti ligos gydymą [2]. Astmos paūmėjimas paprastai vertinamas kaip sunkus, kai yra poreikis ligoniui skirti gydymą sisteminiiais gliukokortikosteroidais (GKS), pacientas skubios pagalbos kreipiasi į gydymo įstaigą (priėmimo skyrių) ar jam reikalinga hospitalizacija dėl astmos paūmėjimo [3]. Kai kuriuose klinikiuose tyrimuose sunkaus bronchinės astmos paūmėjimui apibrėžti taip pat naudotos ir plaučių funkcijos pablogėjimą įrodančios konkrečios spirometrijos arba PEF-metrijos rodiklių vertės.

2009 m. publikuotoje ERS ir Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) ataskaitoje buvo rekomenduota, apibrėžiant sunkų astmos paūmėjimą,

nurodyti ne tik sisteminių GKS skyrimo faktą, bet ir trukmę – bent tris dienas [4]. Tačiau ERS/EAACI darbo grupės ekspertai mano, kad apibrėžime GKS skyrimo poreikio trukmė turėtų būtų ilgesnė – bent penkios dienos. Šis sąlyginai nedidelis kelių dienų skirtumas padėtų atskirti tuos ligonius, kuriems simptomų suintensyvėjimo epizodo metu astmos kontrolei pasiekti reikalingi itin trumpi (1–2 dienų) sisteminių GKS kursai. Sisteminių GKS žala ligoniui yra akivaizdi, kai bendra (kumuliacinė) sisteminių GKS dozė skirta per metus yra didesnė nei 0,5 gramo [5]. Todėl, penkių dienų sisteminių GKS skyrimu paremtas sunkaus paūmėjimo apibrėžimas tikriausiai būtų tikslesnis, atsižvelgiant į su paūmėjimų gydymu susijusių potencialią žalą.

ERS/EAACI darbo grupė pabrėžia, kad reikalingas kompleksinis metodas, kuris astmos paūmėjimą apibūdintų remiantis ne tik klinikiniais simptomais ir plaučių funkcijos tyrimo rodikliais, bet atsižvelgtų ir į kitus reikšmingus veiksnius. Paciento sveikatos būklė iki paūmėjimo pradžios, astmos simptomų kontrolė, paciento gretutinės ligos, ankstesni sunkūs ligos paūmėjimai, psichosocialinė ligonio būklė, gydymo rekomendacijų laikymasis ir atsakas į iki paūmėjimo skirtą gydymą – visi šie aspektai neabejotinai svarbūs priimant klinikius sprendimus dėl astmos paūmėjimo gydymo ir ligonio hospitalizacijos poreikio. 2006 m. buvo sukurtas predikcinis modelis, kuris galėtų padėti prognozuoti su astma susijusius skubius pacientų vizitus į gydymo įstaigas (priėmimo skyrių) arba hospitalinį gydymą [6]. Vis dėlto ši skaičiuoklė nėra plačiai naudojama – ji gali būti pritaikoma tik sunkia arba sunkiai gydoma astma sergantiems ligoniams ir bent kol kas nebuvo validuota vertinant išorinį patikimumą kitose ligonių kohortose.

Bronchinės astmos provokaciniai ir rizikos veiksniai.

Bronchinės astmos paūmėjimų prevencija – vienas iš svarbiausių gydymo tikslų. Kiekvienas ligos paūmėjimas yra svarbus ne tik dėl tiesioginio pavojaus (nes gali sukelti ligoniui ūminį kvėpavimo nepakankamumą arba net mirtį), bet ir dėl ilgalaikių pasekmių. Ligoniams, kuriems įvyko astmos paūmėjimas, ateityje yra didesnė paūmėjimų pasikartojimo, plaučių funkcijos blogėjimo ir nepageidaujamų gydymo poveikių rizika [3]. Dažniausiai gydant astmą ir siekiant išvengti paūmėjimų, strategija parenkama atsižvelgiant į ligos simptomų kontrolę, ankstesnius paūmėjimus ir plaučių funkcijos rodiklius. Yra duomenų, kad gydymo strategijos, paremtos padidėjusiu kvėpavimo takų reaktyvumu arba eozinofilų kiekiu skrepliuose, taip pat galėtų būti efektyvios astmos paūmėjimų prevencijai [7, 8]. Kita vertus, frakcionuotas iškvėptas azoto oksidas (angl. *fractional exhaled nitric oxide*, F_{ENO}) nėra patikimai įrodytas kaip tinkamas žymuo astmos gydymo strategijai parinkti (išsamiau: *Pulmonologijos naujienos* 2019; 8: 3–5).

Kiti veiksniai, kurie gali turėti įtakos didesnei astmos paūmėjimų rizikai, yra: didesnis ligos gydymui reikalingų medikamentų kiekis, gydymo rekomendacijų nesilaikymas, prasta inhaliuojamųjų vaistų įkvėpimo technika, gretutinės ligos, sensibilizacija ir ekspozicija alergenams, rūkymas ir oro tarša, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija, plaučių elastinių savybių praradimas, psichologiniai veiksniai arba net didelis darbo krūvis [9–12] (1 lentelė). Periodinis astmos kontrolės vertinimas bei PEF vertės stebėseną gali padėti nuspėti pacientams didesnę sunkių paūmėjimų riziką. Vis dėlto kol kas neaišku, kokia astma sergančių ligonių stebėsenos strategija būtų efektyviausia bandant numatyti ir išvengti sunkių ligos paūmėjimų.

Didelis kraujo eozinofilų kiekis jau ilgą laiką žinomas svarbus ligos paūmėjimų rizikos veiksnys [13]. Tai antro tipo (T2) kvėpavimo takų uždegimo žymuo, padedantis atrinkti ligonius, kuriems būtų veiksmingiausia biologinė terapija [14].

Pastaraisiais metais įvairiuose tyrimuose analizuotas astmos paūmėjimų rizikos veiksnys – virusinės kvėpavimo takų infekcijos. Dažnai astmos paūmėjimo metu ligonių kvėpavimo takuose aptinkama rinovirusų (ypač A ir C grupių). Netgi yra duomenų, kad egzistuoja sinergetinis ryšys tarp virusų ir alergenų [15]. Taigi, sutrikusio žmonių imuninės sistemos atsako į virusus ir antivirusinių medikamentų tyrimai gali padėti virusines infekcijas paversti potencialiai modifikuojamu astmos paūmėjimų rizikos veiksniumi.

Skirto astmos gydymo rekomendacijų nesilaikymas yra vienas svarbiausių prastą astmos simptomų kontrolę lemiančių veiksnių, kartu didinantis ir ligos paūmėjimų riziką [16]. Įrodyta, kad net 24 proc. visų paūmėjimų yra bent iš dalies nulemti gydymo režimo nesilaikymo (IKS nevartojimo) [17]. Apie 50 proc. visų astma sergančių vaikų ir suaugusiųjų, kuriems skiriamas ilgalaikis gydymas, bent dalį laiko nevartoja jiems skirtų vaistų [16]. Astma sergantys žmonės gydymo rekomendacijų gali nesilaikyti ir netyčia, pavyzdžiui, dėl prastos inhaliuojamųjų vaistų įkvėpimo technikos, užmiršdami vartoti paskirtus vaistus ar juos laiku nusipirkti [18] (2 lentelė). Gydymo režimo nesilaikymas yra daugeliui lėtinų ligų būdinga problema, kurią spręsti nėra paprasta, bet būtina. Gydytojai, klausinėdami astma sergančius ligonius dėl gydymo rekomendacijų laikymosi, turėtų būti supratingi: rekomenduojama paminėti, kad didelė dalis ligonių bent dalį laiko gydymo rekomendacijų nesilaiko ir skatinti pacientą atvirai diskutuoti apie tai, kas jam trukdo laikytis gydymo režimo (3 lentelė).

Inhaliuojamieji β_2 -agonistai (ir trumpo, ir ilgo veikimo) yra plačiai vartojami astmai gydyti, tačiau niekada neturėtų būti skiriami be IKS. Pastebėta, kad labai gausus trumpo veikimo β_2 -agonistų (TVBA) vartojimas, kai nėra skiriamas IKS gydymas, didina hospitalizacijų ir mirčių nuo astmos riziką [19]. Netgi nedidelių TVBA dozių reguliarius vartojimas, kai ligonis negydomas IKS, gali būti susijęs su paradoksinio ligonio būklės pablogėjimu.

mu [20]. Tuo tarpu reguliarus ilgo veikimo β_2 -agonistų (IVBA) vartojimas, kartu neski-riant IKS, didina astmos paūmėjimų ir mirčių nuo astmos riziką (galimai dėl simptomus maskuojančio poveikio) [21]. Nėra visiškai aišku, kokių būdu β_2 -agonistai gali sukelti šiuos neigiamus poveikius astma sergan-tiems pacientams, tačiau svarstoma, kad tai gali būti sąlygota šių vaistų sukeltos užde-giminių mediatorių indukcijos bronchuose [22] arba tachiflaksijos fenomeno [23]. Sie-kiant išvengti galimų nepageidaujamų po-veikių skiriant β_2 -agonistus, svarbiausia yra juos derinti su IKS.

Sunkaus astmos paūmėjimo gydymas. Net-gi skiriant tinkamą gydymą, esant lengvos stadijos ir gerai kontroliuojamai astmai, ligo-niams vis vien gali pasireikšti sunkūs ar net gyvybei pavojingi ligos paūmėjimai. Taigi, būtina žinoti, kokių priemonių tikslinga im-tis astmos paūmėjimo atveju (1 schema). Kai ligo-nis patenka į gydymo įstaigos priėmimo skyrių, jo būklės sunkumas vertinamas atsi-žvelgiant į klinikinius požymius, deguonies saturaciją ir plaučių funkcijos rodiklius. Pa-kankamai dažnai (ypač esant sunkiai paci-ento būklei arba nesant pakankamo atsako į gydymą) gali prireikti papildomų tyrimų – ar-terinio kraujo dujų tyrimo arba krūtinės ląs-tos rentgenogramos. Gydymą reikia pradėti nedelsiant.

- Deguonies terapija. Skiriama naudojant nosines kaniules arba Venturi kaukes. Pa-laikoma 93–98 proc. deguonies saturaci-ja. Sunkaus paūmėjimo metu rekomen-duojama skirti kontroliuojamą deguonies terapiją (tiekiama deguonies srautas kontroliuojamas pagal ligo-nio deguonies saturaciją), o ne didelės koncentracijos deguonies srautą, nes pastaruoju atveju atsiranda hiperkapnijos rizika [24].
- Trumpo veikimo β_2 -agonistai. TVBA pa-deda greitai sumažinti bronchų spaz-mą. Pirmąją gydymo valandą šie vaistai skiriami maždaug kas 15–20 min. Paū-mėjimo metu TVBA tikslinga skirti arba

per dozuoto aerozolio inhaliatorių su tarpine, arba per srovinį purkštuvą [25]. Nėra pakankamai duomenų, įrodančių intraveninių β_2 -agonistų naudą sunkiems astmos paūmėjimams gydyti [26].

- Ipratropiumo bromidas. Kai ipratropiumo bromidas pridedamas prie gydymo TVBA, ligo-niams, esant sunkiam astmos paūmė-jimui, mažėja hospitalizacijos poreikio ti-kimybė [27].
- Kortikosteroidai. Svarbu neatidėlioti sis-teminių GKS skyrimo astmos paūmėjimo atveju – juos skirti per pirmą gydymo va-landą [28]. Nėra visiškai aišku, kokia siste-minių GKS dozė yra tinkamiausia sunkiam paūmėjimui gydyti, bet daugeliui pacien-tų paprastai pakanka 50 mg prednizolono (arba atitinkamos dozės kito GKS) per die-ną, penkių dienų kurso. Klinikiniuose tyri-muose patvirtinta, kad ilgesni (nei penkių dienų) gydymo sisteminiais GKS kursai nepagerina astmos paūmėjimo gydymo rezultatu, o tik padidina nepageidaujamų poveikių riziką [29].
- Aminofilinas ir teofilinas. Šių medikamen-tų skyrimas sunkaus astmos paūmėjimo pradiniam gydymui nerekomenduoja-mas dėl mažo veiksmingumo ir nepagei-daujamų poveikių rizikos [3].
- Intraveninis magnio sulfatas. Ligo-niui ga-lima skirti 2 gramus magnio sulfato (su-leisti tirpalą per 20 minučių), nes jį skiriant pacientams rečiau prireikia hospitalizaci-jos dėl astmos paūmėjimo [30].
- Antibiotikai. Paprastai bronchinės astmos paūmėjimui gydyti antibakteri-niai vaistai nereikalingi ir neturėtų būti skiriami. Jų poreikis svarstomas tik tais atvejais, kai įtariama kvėpavimo takų in-fekcija (ligonis iškosėja pūlingus skrep-lius, karščiuoja) [3].

Astmos paūmėjimų prevencija. Paūmėji-mų prevencija yra vienas svarbiausių astmos

gydymo tikslų. IKS ir bronchus plečiamieji vaistai išlieka medikamentinio astmos gydymo pagrindas. Biologinė terapija, geriausiai veikianti eozinofilinį uždegimą ir alerginio tipo astmą, vis plačiau taikoma sunkia astma sergantiems žmonėms gydyti ir padeda jiems reikšmingai sumažinti astmos paūmėjimų dažnį. Kai pacientai serga sunkia astma, bet jiems netinka biologinės terapijos vaistai, siekiant paūmėjimų prevencijos, galima svarstyti gydymo makrolidais arba bronchų termo-plastikos (BT) galimybes.

Astmos paūmėjimų prevencinis gydymas:

- Kortikosteroidai. Yra atlikta daugybė klinikinių tyrimų, įrodančių IKS naudą astma sergantiems žmonėms, ir šiuo metu IKS yra pagrindinis bronchinės astmos gydymo elementas. Esminis patogenetinis astmos komponentas yra lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, todėl naujausiose GINA gairėse netgi pirmos pakopos gydymui rekomenduojami IKS (skiriami pagal poreikį, vartojami kaskart kartu su TVBA) [3]. Tokia lengvos stadijos astmos gydymo taktika, palyginus su vien tik TVBA skyrimu pagal poreikį, mažina astmos paūmėjimų riziką [31]. Anksti pastebėjus bronchinės astmos paūmėjimo požymius, galima nedelsiant keturis kartus padidinti pastoviam gydymui skiriamą IKS dozę, nes taip sumažėja tikimybė, kad paūmėjimui gydyti prireiks sisteminių GKS [32]. Eozinofilinis uždegimo pobūdis padeda atrinkti ligonius, kuriems būdingas ypač geras atsakas į gydymą kortikosteroidais. Pastebėta, kad gydymo pritaikymas pagal eozinofilų kiekį skrepliuose padeda mažinti paūmėjimų dažnį, todėl ERS/ATS gairėse visiems sunkia astma sergantiems ligoniams rekomenduojamas eozinofilinio uždegimo vertinimas [2]. Nors pastovus sisteminių GKS skyrimas ir mažina astmos paūmėjimų riziką, bet yra susijęs su dideliu nepageidaujamų poveikių pavojumi, todėl tai tikrai nėra pirmojo pasirinkimo gydymas siekiant retesnių ligos paūmėjimų.
- Ilgo veikimo β_2 -agonistų ir inhaliuojamųjų kortikosteroidų derinys. IVBA skirtas papildomai su IKS padeda mažinti astmos paūmėjimų dažnį, taigi, IVBA ir IKS derinys yra standartinio sunkios stadijos astmos gydymo dalis. IVBA monoterapija astmai gydyti nerekomenduojama [3].
- Ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių ir inhaliuojamųjų kortikosteroidų derinys. Ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius (IVMB), kai jis skiriamas kartu su IKS, bet kurios stadijos astmai gydyti mažina paūmėjimų, kai reikalingi geriamieji GKS, dažnį [33].
- Leukotrienų receptorių antagonistai. Skiriant leukotrienų receptorių antagonistą (LTRA) kartu su IKS, palyginus su IKS monoterapija, geresnio veiksmingumo astmos paūmėjimų prevencijai neįrodyta [34].
- Teofilinas. Klinikinio tyrimo metu palyginus IKS/IVBA bei teofilino derinio ir tik IKS/IVBA veiksmingumą, nustatyta, kad, papildomai skiriant teofiliną, reikšmingai mažėja sunkių astmos paūmėjimų rizika [35]. Nepaisant šių duomenų, dauguma ERS/EAACI darbo grupės ekspertų teigia, kad savo klinikinėje praktikoje teofilino astmos apūmėjimų prevencijai nevartoja.
- Antimikrobiniai vaistai. Yra duomenų, kad gydymas makrolidais yra veiksmingas mažinant astmos paūmėjimų dažnį [36]. Kita vertus, astmos paūmėjimų prevencija daugelyje šalių nėra indikacija šių preparatų skyrimui. Priešgrybeliniai preparatai nerekomenduojami bronchinės astmos gydymui, išskyrus atvejus, kai paciento būklė atitinka alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės (ABPA) kriterijus.

- Imunosupresiniai vaistai. Yra duomenų, kad ciklosporinas sunkios stadijos astmos atveju, kai reikalingas nuolatinis gydymas sisteminiiais GKS, gali būti veiksmingas mažinant GKS dozės poreikį, nors dėl reikšmingų vaisto nepageidaujamų poveikių jis tikrai nerekomenduojamas standartiniam astmos gydymui [37].
- Alergenų vengimas ir imunoterapija. Nors astma sergantiems žmonėms ir rekomenduojama vengti simptomus sukeliančių alergenų, realiame gyvenime tai yra sunkiai įvykdoma užduotis. O štai alergenų imunoterapija astma sergantiems pacientams padeda sumažinti klinikinius simptomus ir skiriamą GKS dozę [38].
- Patvirtinti biologinės terapijos vaistai. „Cochrane“ duomenų sisteminė analizė parodė, kad anti-IgE terapija (omalizumabas) yra veiksminga sunkia arba vidutinio sunkumo astma sergantiems žmonėms mažinant sunkių paūmėjimų dažnį [39]. Tyrimai su anti-IL-5 (mepolizumabas ir reslizumabas) parodė, kad šie biologinės terapijos vaistai sumažina paūmėjimų dažnį apie 50 proc., o geriausias gydymasis poveikis būdingas ligoniams, kurių kraujyje yra didesnis eozinofilų kiekis [40, 41]. Anti-IL-5R (benralizumabas) pacientams, kurių kraujyje eozinofilija didesnė nei 300 ląstelių μL^{-1} mažina sunkių ligos paūmėjimų dažnį [42]. Net skyrus tik vieną benralizumabo dozę astmos paūmėjimo metu, sumažinama pakartotinių paūmėjimų bei hospitalizacijos dėl paūmėjimo rizika [43].
- Tiriama biologinės terapijos vaistai. Anti-IL-4R terapija (dupilumabas) sumažina astmos paūmėjimų dažnį daugeliui pacientų, bet geriausias poveikis pasiekiamas tiems, kurių F_{ENO} vertė yra didesnė ir būdingas eozinofilinis uždegimas [44]. Anti-TSLP (tezepelumabas) neseniai atliktame II fazės klinikiniame tyrime įrodė puikų veiksmingumą – vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantiems pacientams jis sumažino paūmėjimų dažnį net 60–70 proc. [45]. Biologinė terapija yra sparčiai besivystanti astmos medikamentinio gydymo dalis, atliekami tyrimai su naujais biologiniais vaistais, kurie patogenetiškai veiktų kitas uždegiminio proceso grandis (CRTH2 antagonistai, anti-IL-17 ir kiti).
- Bronchų termoplastika. Tai intervencinė bronchoskopinė technika, kai broncho sienelė veikiama lokaliomis pulsinėmis radiodažnuminėmis bangomis. Poveikiui pasiekti reikalingos trys pakartotinės procedūros. Kol kas GINA gairėse BT rekomenduojama kaip viena iš alternatyvų tik gerai atrinktiems pacientams penktos pakopos gydymui ir tik tuose pulmonologijos centruose, kurie yra gerai įvaldę šią specifinę metodiką ir sunkios astmos ligonių gydymą. Periprocedūrinio laikotarpio pacientams paprastai yra didesnė astmos paūmėjimų rizika, tačiau vėliau (praėjus 3–12 mėn. po BT) paūmėjimų dažnis sumažėja apie 30 proc. [46] ir yra duomenų, kad tai ilgalaikis poveikis (išlieka bent penkerius metus) [47].

Apibendrinimas. ERS/EAACI darbo grupė išsamiai apibendrina naujausią informaciją apie sunkius suaugusiųjų bronchinės astmos paūmėjimus. Dalis ligonių ir sveikatos priežiūros specialistų yra klaidingai įsitikinę, kad astmos paūmėjimai (ypač sunkūs astmos paūmėjimai) pasireiškia tik sunkia astma sergantiems žmonėms. Netgi tiems pacientams, kurių astmos kontrolė pasiekama pirmos arba antros pakopos gydymu (pagal GINA rekomendacijas), išlieka sunkių astmos paūmėjimų rizika. Todėl svarbu suprasti, kad „lengva astma“ nereiškia „nepavojinga astma“. Inhaliuojamieji kortikosteroidai (IKS) yra astmos medikamentinio gydymo pagrindas – netgi mažų IKS dozių reguliarus vartojimas padeda reikšmingai sumažinti mirties nuo astmos riziką [48]. O štai viena dažniausių astmos gydymo nesėkmes lemiančių priežasčių yra gydymo režimo nesilaikymas, šios problemos sprendimo pagrindas – gydytojo ir paciento bendradarbiavimas.

1 lentelė. Įvairių, su astmos paūmėjimais susijusių, baigčių rizikos veiksniai

Baigtys	Tikėtini rizikos veiksniai	Galimi rizikos veiksniai	
Mirtis	Labai didelis β 2–agonistų poreikis Neskiriamas gydymas IKS Amžius Virusinė infekcija Lytis Alergija medikamentams Alergenų ekspozicija	Intubacija ne intensyviosios terapijos skyriuje) Dažni gydymo įstaigų priėmimo skyriaus vizitai Sportas <i>Alternaria</i> ir <i>penicillium</i> sporos Azoto oksidas, ozonas Sunki astma	[9, 20, 49, 50, 51, 52]
Gydymas intensyviosios terapijos skyriuje arba didelis mirties pavojus	Neskiriamas gydymas IKS Sunki astma Virusinė infekcija Elastinių plaučių savybių praradimas Nuolatinė bronchų obstrukcija Hiperinfliacija Mėnesinės Nuolatinis sisteminių GKS poreikis Intubacija anamnezėje Pavėluotas sisteminių GKS skyrimas paūmėjimo metu	Heroino arba kokaino vartojimas	[53, 54, 55, 56, 57]
Sunkus paūmėjimas arba gydymas skubiosios pagalbos skyriuje	Neskiriamas gydymas IKS Gretutinės ligos Psichologinės problemos Amžius IKS stygius Virusinė infekcija		
Dažni ir sunkūs paūmėjimai (reikalaujantys sisteminių GKS gydymo ≥ 2 –3 kartus per metus)	Neskiriamas gydymas IKS Virusinė infekcija Didelis eozinofilų kiekis kraujyje Rūkymas Genetiniai veiksniai Atopija KMI Atsakas į bronchus plečiamuosius vaistus Lėtinis rinosinusitas	Prasta socioekonominė padėtis GERL Padidėjęs jautrumas aspirinui Klimato veiksniai (audros žiedadulkių sezono metu)	[58, 59, 60]

Santrumpos: GERL – gastroezofaginio reflukso liga, GKS – gliukokortikosteroidai, IKS – inhaliuojamieji kortikosteroidai, KMI – kūno masės indeksas. Šaltinis: A. Bourdin et al., “ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions,” *Eur. Respir. J.*, vol. 54, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1183/13993003.00900-2019.

2 lentelė. Veiksniai, susiję su gydymo rekomendacijų nesilaikymu

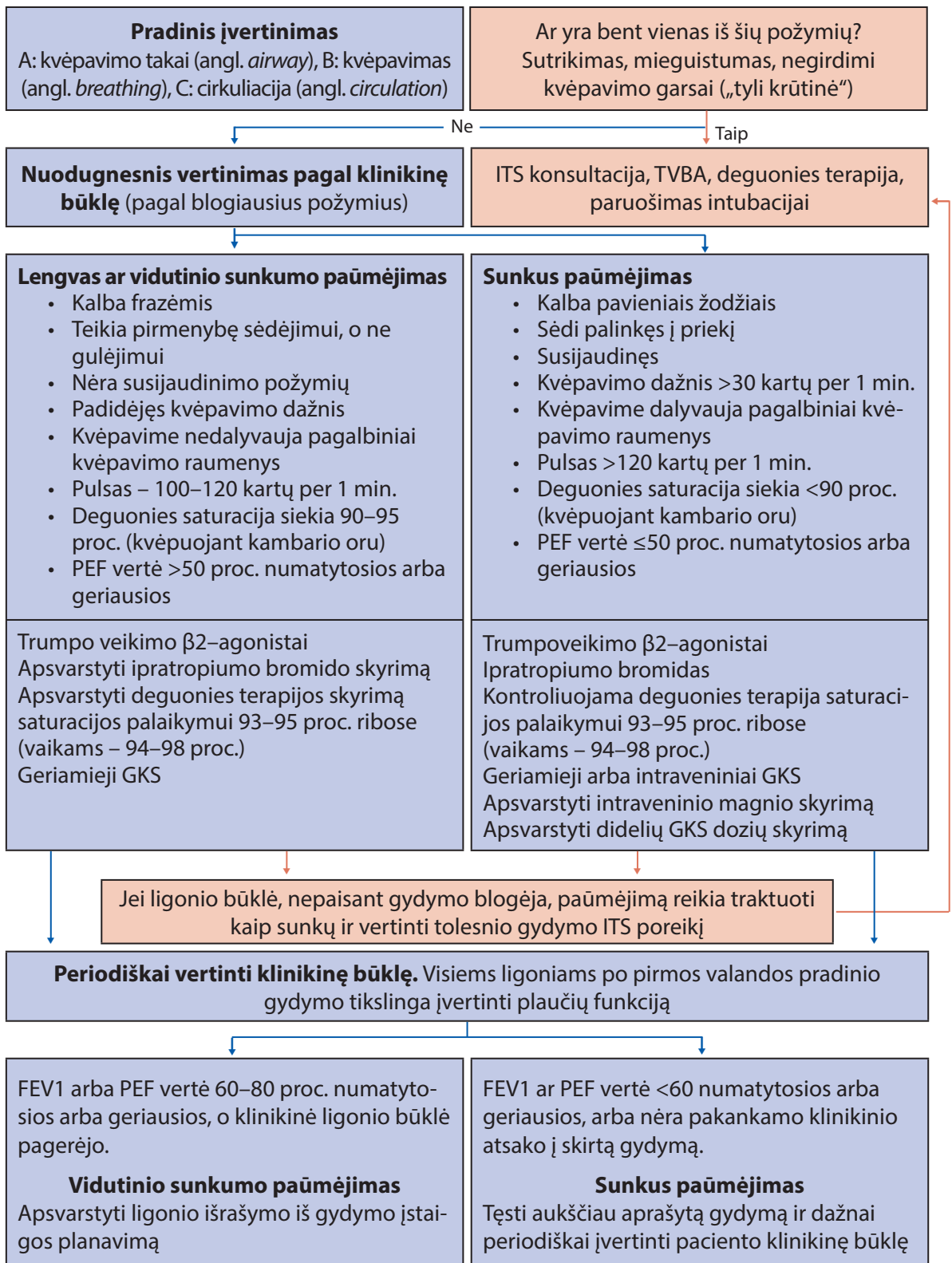
1. Medikamentų arba gydymo režimo veiksniai
• Apsunkintas inhaliatoriaus naudojimas (pavyzdžiui, dėl artrito)
• Sudėtingas medikamentų vartojimo režimas (pavyzdžiui, kai reikia vaistus vartoti keletą kartų per parą)
• Kelių skirtingų tipų inhaliatorių naudojimas
2. Netyčinis gydymo režimo nesilaikymas
• Neteisingas gydymo rekomendacijų supratimas
• Užmaršumas
• Kasdienės rutinos stygius
• Medikamentų kaina
3. Tyčinis gydymo režimo nesilaikymas
• Įsitikinimas, kad gydymas nebūtinai
• Astmos neigimas arba nepasitenkinimas dėl gydymo
• Nerealistiški lūkesčiai dėl gydymo
• Nuogąstavimai dėl tikrų ar įsivaizduojamų vaistų nepageidaujamų poveikių
• Nepasitenkinimas sveikatos priežiūros specialistais
• Stigma
• Kultūrinės arba religinės problemos
• Medikamentų kaina

Šaltinis: A. Bourdin et al., "ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions," Eur. Respir. J., vol. 54, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1183/13993003.00900-2019.

3 lentelė. Gydomo režimo rekomendacijų nesilaikymo atpažinimas klinikinėje praktikoje

Empatiškas pacientų klausinėjimas
<ul style="list-style-type: none"> • Pripažinimas, kad yra didelė bent dalinio gydymo rekomendacijų nesilaikymo tikimybė ir atviros diskusijos su ligoniu skatinimas. Pavyzdžiui:
<ul style="list-style-type: none"> • Daugelis ligonių jiems skirtus inhaliatorius naudoja ne taip, kaip jiems buvo rekomenduota. Kiek kartų per savaitę pastarąsias keturias savaites jūs naudojote inhaliatorių: visai nenaudojote, naudojote 1, 2, 3 arba daugiau dienų per savaitę?
<ul style="list-style-type: none"> • Ar jums lengviau prisiminti, kad reikia panaudoti savo inhaliatorių rytais ar vakarais?
Medikamentų vartojimo patikra
<ul style="list-style-type: none"> • Paskutinio išrašyto inhaliatoriaus recepto datos patikra
<ul style="list-style-type: none"> • Inhaliatoriaus datos ir dozių kiekio patikra
<ul style="list-style-type: none"> • Kai kurių šalių (taip pat ir Lietuvos) sveikatos apsaugos sistemos suteikia galimybę receptų išrašymą patikrinti elektroninėje sistemoje
<ul style="list-style-type: none"> • Daugiau informacijos galima rasti šia tema publikuotuose straipsniuose – [16, 61]
Efektvios intervencijos gydymo režimo laikymuisi pagerinti
<ul style="list-style-type: none"> • Bendradarbiavimas su pacientu parenkant medikamentus ir jų dozės astmos gydymui [62, 63]
<ul style="list-style-type: none"> • Priminimai apie inhaliatoriaus naudojimą (išankstiniai priminimai arba tik apie praleistas vaistų dozes) [64, 65, 66]
<ul style="list-style-type: none"> • Mažos dozės IKS skyrimas vieną kartą per dieną (o ne du kartus) [67]
<ul style="list-style-type: none"> • Astmos slaugytojų vizitai pas ligonius į namus, vykdant visavertę astmos stebėsenos programą [68]

Santrumpos: IKS – inhaliuojamieji kortikosteroidai. Šaltinis: A. Bourdin et al., "ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions," Eur. Respir. J., vol. 54, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1183/13993003.00900-2019.



1 schema. Pradinis astmos paūmėjimo gydymas skubiosios pagalbos skyriuje

Santrumpos: FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, GKS – gliukokortikosteroidai, ITS – intensyvios terapijos skyrius, PEF – iškvėpimo srovės greitis, TVBA – trumpai veikiantys β₂-agonistai. Šaltinis: A. Bourdin et al., “ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions,” *Eur. Respir. J.*, vol. 54, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1183/13993003.00900-2019.

Literatūra

1. Bourdin et al., "ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions," *Eur. Respir. J.*, vol. 54, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1183/13993003.00900-2019.
2. K. F. Chung et al., "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma," *Eur. Respir. J.*, vol. 43, no. 2, pp. 343–373, Feb. 2014, doi: 10.1183/09031936.00202013.
3. "2019 GINA Main Report," Global Initiative for Asthma - GINA. [Online]. Available: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. [Accessed: 09-Dec-2019].
4. H. K. Reddel 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.*, vol. 180, no. 1, pp. 59–99, Jul. 2009, doi: 10.1164/rccm.200801-0605T.
5. D. B. Price et al., "Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study," *J. Asthma Allergy*, vol. 11, pp. 193–204, 2018, doi: 10.2147/JAA.S176026.
6. M. K. Miller et al., "TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma," *Eur. Respir. J.*, vol. 28, no. 6, pp. 1145–1155, Dec. 2006, doi: 10.1183/09031936.06.00145105.
7. R. H. Green et al., "Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 360, no. 9347, pp. 1715–1721, Nov. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
8. J. K. Sont, L. N. Willems, E. H. Bel, J. H. van Krieken, J. P. Vandenbroucke, and P. J. Sterk, "Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 159, no. 4 Pt 1, pp. 1043–1051, Apr. 1999, doi: 10.1164/ajrccm.159.4.9806052.
9. G. G. Alvarez, M. Schulzer, D. Jung, and J. M. Fitzgerald, "A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma," *Can. Respir. J.*, vol. 12, no. 5, pp. 265–270, Aug. 2005, doi: 10.1155/2005/837645.
10. L. Bjermer, "The role of small airway disease in asthma," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 23–30, Jan. 2014, doi: 10.1097/MCP.0000000000000018.
11. G. G. Alvarez and J. M. Fitzgerald, "A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma," *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.*, vol. 74, no. 2, pp. 228–236, 2007, doi: 10.1159/000097676.
12. K. Heikkilä et al., "Job strain and the risk of severe asthma exacerbations: a meta-analysis of individual-participant data from 100 000 European men and women," *Allergy*, vol. 69, no. 6, pp. 775–783, Jun. 2014, doi: 10.1111/all.12381.
13. D. B. Price et al., "Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study," *Lancet Respir. Med.*, vol. 3, no. 11, pp. 849–858, Nov. 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
14. A. Agusti et al., "Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases," *Eur. Respir. J.*, vol. 47, no. 2, pp. 410–419, Feb. 2016, doi: 10.1183/13993003.01359-2015.
15. M. L. Gavala, P. J. Bertics, and J. E. Gern, "Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma," *Immunol. Rev.*, vol. 242, no. 1, pp. 69–90, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01031.x.
16. L.-P. Boulet, D. Vervloet, Y. Magar, and J. M. Foster, "Adherence: the goal to control asthma," *Clin. Chest Med.*, vol. 33, no. 3, pp. 405–417, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ccm.2012.06.002.
17. L. K. Williams et al., "Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 128, no. 6, pp. 1185–1191.e2, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
18. K. Hasegawa, B. E. Brenner, S. Clark, and C. A. Camargo, "Emergency department visits for acute asthma by adults who ran out of their inhaled medications," *Allergy Asthma Proc.*, vol. 35, no. 3, pp. 42–50, Jun. 2014, doi: 10.2500/aap.2014.35.3747.
19. W. O. Spitzer et al., "The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 326, no. 8, pp. 501–506, Feb. 1992, doi: 10.1056/NEJM199202203260801.
20. M. O. Turner, K. Noertjojo, S. Vedal, T. Bai, S. Crump, and J. M. Fitzgerald, "Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 157, no. 6 Pt 1, pp. 1804–1809, Jun. 1998, doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9708092.
21. D. W. Cockcroft and M. R. Sears, "Are inhaled longacting β_2 agonists detrimental to asthma?," *Lancet Respir. Med.*, vol. 1, no. 4, pp. 339–346, Jun. 2013, doi: 10.1016/S2213-2600(13)70044-4.
22. A. I. Ritchie, A. Singanayagam, E. Wiater, M. R. Edwards, M. Montminy, and S. L. Johnston, " β_2 -Agonists Enhance Asthma-Relevant Inflammatory Mediators in Human Airway Epithelial Cells," *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 58, no. 1, pp. 128–132, 2018, doi: 10.1165/rcmb.2017-0315LE.

23. D. Kim, S. Cho, J. A. Woo, and S. B. Liggett, "A CREB-mediated increase in miRNA let-7f during prolonged β -agonist exposure: a novel mechanism of β 2-adrenergic receptor down-regulation in airway smooth muscle," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 32, no. 7, pp. 3680–3688, 2018, doi: 10.1096/fj.201701278R.
24. K. Perrin et al., "Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma," *Thorax*, vol. 66, no. 11, pp. 937–941, Nov. 2011, doi: 10.1136/thx.2010.155259.
25. C. J. Cates, E. J. Welsh, and B. H. Rowe, "Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 9, p. CD000052, Sep. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD000052.pub3.
26. A. H. Travers, S. J. Milan, A. P. Jones, C. A. Camargo, and B. H. Rowe, "Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 12, p. CD010179, Dec. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD010179.
27. G. Rodrigo, C. Rodrigo, and O. Burschtin, "A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma," *Am. J. Med.*, vol. 107, no. 4, pp. 363–370, Oct. 1999, doi: 10.1016/s0002-9343(99)00243-0.
28. B. H. Rowe, C. H. Spooner, F. M. Ducharme, J. A. Bretzlaff, and G. W. Bota, "Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD000195, Jul. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD000195.pub2.
29. A. M. Jones et al., "Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma," *Respir. Med.*, vol. 96, no. 11, pp. 950–954, Nov. 2002, doi: 10.1053/rmed.2002.1369.
30. K. M. Kew, L. Kirtchuk, and C. I. Michell, "Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 5, p. CD010909, May 2014, doi: 10.1002/14651858.CD010909.pub2.
31. R. Beasley et al., "Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 21, pp. 2020–2030, 23 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
32. T. McKeever et al., "Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 10, pp. 902–910, 08 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1714257.
33. D. E. Anderson, K. M. Kew, and A. C. Boyter, "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 8, p. CD011397, Aug. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD011397.pub2.
34. M. Miligkos, R. R. Bannuru, H. Alkofide, S. R. Kher, C. H. Schmid, and E. M. Balk, "Leukotriene receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 163, no. 10, pp. 756–767, Nov. 2015, doi: 10.7326/M15-1059.
35. H. Nie, G. Zhang, M. Liu, X. Ding, Y. Huang, and S. Hu, "Efficacy of theophylline plus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in patients with asthma," *Respir. Med.*, vol. 107, no. 3, pp. 347–354, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.004.
36. P. G. Gibson et al., "Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 390, no. 10095, pp. 659–668, Aug. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
37. D. J. Evans, P. Cullinan, and D. M. Geddes, "Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD002993, 2001, doi: 10.1002/14651858.CD002993.
38. R. Normansell, K. M. Kew, and A.-L. Bridgman, "Sublingual immunotherapy for asthma," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 8, p. CD011293, Aug. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD011293.pub2.
39. R. Normansell, S. Walker, S. J. Milan, E. H. Walters, and P. Nair, "Omalizumab for asthma in adults and children," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD003559, Jan. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
40. N. Lugogo et al., "Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study," *Clin. Ther.*, vol. 38, no. 9, pp. 2058–2070.e1, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
41. M. Castro et al., "Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials," *Lancet Respir. Med.*, vol. 3, no. 5, pp. 355–366, May 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
42. J. M. FitzGerald et al., "Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 388, no. 10056, pp. 2128–2141, 29 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.

43. R. M. Nowak et al., "A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 33, no. 1, pp. 14–20, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
44. S. Wenzel et al., "Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 388, no. 10039, pp. 31–44, Jul. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
45. J. Corren et al., "Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 10, pp. 936–946, Sep. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
46. M. Castro et al., "Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 181, no. 2, pp. 116–124, Jan. 2010, doi: 10.1164/rccm.200903-0354OC.
47. M. E. Wechsler et al., "Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 132, no. 6, pp. 1295–1302, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.009.
48. S. Suissa, P. Ernst, S. Benayoun, M. Baltzan, and B. Cai, "Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 5, pp. 332–336, Aug. 2000, doi: 10.1056/NEJM200008033430504.
49. H. M. Al-Dorzi et al., "Risk factors, management and outcomes of patients admitted with near fatal asthma to a tertiary care hospital in Riyadh," *Ann. Thorac. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 33–38, Jan. 2014, doi: 10.4103/1817-1737.124441.
50. C. J. L. Newth et al., "Fatal and Near-Fatal Asthma in Children: the Critical Care Perspective," *J. Pediatr.*, vol. 161, no. 2, pp. 214–221.e3, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.041.
51. J. M. Becker, J. Rogers, G. Rossini, H. Mirchandani, and G. E. D'Alonzo, "Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 113, no. 2, pp. 264–267, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.052.
52. J. Sunyer, X. Basagana, J. Belmonte, and J. Anto, "Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma," *Thorax*, vol. 57, no. 8, pp. 687–693, Aug. 2002, doi: 10.1136/thorax.57.8.687.
53. A. F. Gelb et al., "Risk factors for near-fatal asthma," *Chest*, vol. 126, no. 4, pp. 1138–1146, Oct. 2004, doi: 10.1378/chest.126.4.1138.
54. F.-J. Gonzalez-Barcala et al., "Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 350, no. 2, pp. 98–102, Aug. 2015, doi: 10.1097/MAJ.0000000000000518.
55. E. Martinez-Moragón et al., "Near-fatal asthma related to menstruation," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 113, no. 2, pp. 242–244, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.002.
56. J. Serrano-Pariente, G. Rodrigo, J. A. Fiz, A. Crespo, V. Plaza, and High Risk Asthma Research Group, "Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis," *Allergy*, vol. 70, no. 9, pp. 1139–1147, Sep. 2015, doi: 10.1111/all.12654.
57. S. Dhuper, D. Maggiore, V. Chung, and C. Shim, "Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital," *Chest*, vol. 124, no. 5, pp. 1880–1884, Nov. 2003, doi: 10.1378/chest.124.5.1880.
58. L. C. Denlinger et al., "Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 195, no. 3, pp. 302–313, 01 2017, doi: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
59. M. Schatz et al., "Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 133, no. 6, pp. 1549–1556, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
60. G. D'Amato, G. Liccardi, M. D'Amato, and S. Holgate, "Environmental risk factors and allergic bronchial asthma," *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 35, no. 9, pp. 1113–1124, Sep. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02328.x.
61. C. S. Ulrik, V. Backer, U. S oes-Petersen, P. Lange, H. Harving, and P. P. Plaschke, "The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy?," *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma*, vol. 43, no. 9, pp. 701–704, Nov. 2006, doi: 10.1080/02770900600925569.
62. Y. J. Taylor, H. Tapp, L. E. Shade, T.-L. Liu, J. L. Mowrer, and M. F. Dulin, "Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children," *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma*, vol. 55, no. 6, pp. 675–683, 2018, doi: 10.1080/02770903.2017.1362423.

63. S. R. Wilson et al., "Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 181, no. 6, pp. 566–577, Mar. 2010, doi: 10.1164/rccm.200906-0907OC.
64. J. M. Foster et al., "Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 134, no. 6, pp. 1260–1268.e3, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.041.
65. A. H. Y. Chan, A. W. Stewart, J. Harrison, C. A. Camargo, P. N. Black, and E. A. Mitchell, "The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial," *Lancet Respir. Med.*, vol. 3, no. 3, pp. 210–219, Mar. 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00008-9.
66. R. W. Morton et al., "STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma," *Thorax*, vol. 72, no. 4, pp. 347–354, 2017, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208171.
67. D. Price, A. Robertson, K. Bullen, C. Rand, R. Horne, and H. Staudinger, "Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study," *BMC Pulm. Med.*, vol. 10, p. 1, Jan. 2010, doi: 10.1186/1471-2466-10-1.
68. M. Otsuki et al., "Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial," *Pediatrics*, vol. 124, no. 6, pp. 1513–1521, Dec. 2009, doi: 10.1542/peds.2008-2961.