

# Geriamieji gliukokortikoidai astmai gydyti. Metas pokyčiams

IT IS TIME TO CHANGE THE USE OF ORAL GLUCOCORTICOIDS IN ASTHMA

SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Geriamieji gliukokortikoidai vis dar plačiai vartojami astmai, ypač sunkiai, gydyti. Dažnai jie tęsiami ilgą laiką skiriant didelėmis dozėmis. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas yra susijęs tiek su ūminėmis, tiek su lėtinėmis komplikacijomis, nepageidaujama poveikiais. Dėl kumuliacinio poveikio, netgi vartojant šiuos vaistus didesnėmis dozėmis trumpalaikiais, bet pasikartojančiais kursais, nepageidaujamo poveikio rizika būna didesnė, palyginus su gydymu ilgesnį laiką, tačiau santykinai mažesnėmis dozėmis. Biologinių vaistų sukūrimas žymiai sumažino geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą kitoms ligoms, bet ne astmai gydyti. Vis dėlto reikia mažinti geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą sergant astma, o jei juos skirti būtina, tuomet kaip įmanoma mažesnėmis dozėmis.

**Reikšminiai žodžiai:** astma, sunki astma, geriamieji gliukokortikoidai, biologiniai vaistai.

**Summary.** Oral glucocorticoids continue to be commonly used and overused to manage asthma across the disease spectrum, particularly for severe asthma. Long-term use results in acute and chronic adverse effects. Patients receiving repeated short-term, high dosages may incur a greater risk of adverse events than those receiving long-term, low dosages. The risk of adverse events increases with the cumulative dosage of oral glucocorticoids. Despite the availability of new well-tolerated, effective, targeted biologic medications, oral glucocorticoids remain one of the treatment options in the current asthma guidelines. The introduction of biologics has led to a reduction in systemic glucocorticoids use in other disease areas but not in asthma. The usage of these medications should be reduced as much as possible, and if oral glucocorticoids are prescribed, they should be prescribed at lesser dosages.

**Keywords:** asthma, severe asthma, oral glucocorticoids, biological therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.704>

## IVADAS

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuria pasaulyje serga apie 339 milijonai žmonių [1]. Apie 4–8 proc. sergančiųjų liga išlieka nekontroliuojama, būna dažni paūmėjimai. Norint išlaikyti simptomų kontrolę, reikalingas gydymas sisteminiiais gliukokortikoidais [2]. Šie vaistai astmai gydyti vartojami nuo 1956 m., pastebėjus, kad pagerina astmos (simptomų ir paūmėjimų) kontrolę [3]. Vis dėlto ilgalaikis gliukokortikoidų vartojimas yra susijęs su reikšmingais nepageidaujama poveikiais [4].

## GERIAMŲJŲ GLIUKOKORTIKOIDŲ VARTOJIMO PROBLEMA

Jau 50 metų sisteminiai gliukokortikoidai, dažniausiai geriamieji, ir žymiai rečiau leidžiamieji išlieka astmos paūmėjimų ir sunkios astmos gydymo kertiniu akmeniu [3, 5]. Įkvėpiamieji gliukokortikoidai daugumai sergančiųjų astma yra tokie pat veiksmingi kaip ir sisteminiai. Kaip kontroliuojamieji vaistai astmai gydyti įkvėpiamieji gliukokortikoidai pradėti vartoti 1972 m. [5, 6] ir šiuo metu tai yra pagrindiniai

vaistai. Norint pasiekti ir išlaikyti astmos simptomų kontrolę, mažinti paūmėjimų riziką bei įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozę, šie vaistai skiriami kartu su kitais kontroliuojamaisiais vaistais, dažniausiai su ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistais, rečiau su leukotrienų receptorių antagonistais [5]. Kai, skiriant gydymui įkvėpiamuosius gliukokortikoidus su ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistais ir pridėtiniais vaistais (pvz., leukotrienų receptorių antagonistais, muskarino receptorių blokatoriais), nepasiekiami laukiami rezultatai, gydymas stiprinamas papildomai skiriant sisteminius gliukokortikoidus. Neseniai sukurti ir kasdienėje praktikoje prieinami biologiniai vaistai pasirodė esantys veiksmingi siekiant astmos kontrolės. Jie sumažina paūmėjimų riziką, trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistų ir geriamųjų gliukokortikoidų poreikį, turi gerą saugumo profilį. Pirmasis biologinis vaistas 2003 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtintas kaip papildomas kontroliuojamasis vaistas buvo omalizumabas – antikūnas prieš imunoglobuliną E (anti-IgE) [7]. Vėliau sunkiai eozinofiliniai astmai gydyti patvirtinti antikūnai prieš interleukiną 5 (anti-IL-5, mepolizumabas ir

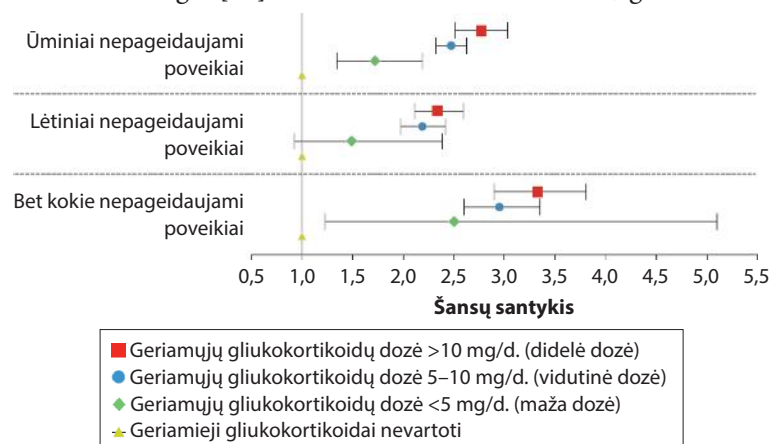
# Pulmonologija ir alergologija

reslizumabas) bei antikūnas prieš interleukino 5 receptorių (anti-IL-5Ra, benralizumabas) [8]. Taip pat visai neseniai vidutinio sunkumo ir sunkiai eozinofilinei arba nuo geriamųjų gliukokortikoidų priklausomai astmai gydyti patvirtintas dupilumabas (antikūnas prieš interleukiną 4 ir interleukiną 13, anti-IL-4/IL-13) [9]. Nepaisant to, kad šiuo metu biologiniai vaistai astmai gydyti yra plačiai prieinami ir gerai toleruojami bei yra saugūs, geriamieji gliukokortikoidai vis dar išlieka ypač plačiai vartojami ir rekomenduojami dabartinėse astmos gairėse [5, 10]. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad šie vaistai turi būti skiriami kuo mažesnėmis dozėmis. Dėl jų, kaip papildomų vaistų vartojimo, turėtų būti sprendžiama įvertinus biologinių vaistų vartojimo galimybę (kai astma išlieka nekontroliuojama skiriant didesnes inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozes, t. y. 5-ta gydymo pakopa pagal GINA, angl. *Global Initiative for Asthma*, ir Lietuvos astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas) [5, 10]. Kai yra astmos paūmėjimas, GINA rekomenduoja skirti trumpus 5–7 dienų geriamųjų gliukokortikoidų kursus. Astmai gydyti gali būti skiriami pakartotiniai trumpalaikiai arba ilgalaikiai geriamųjų gliukokortikoidų gydymo kursai, ir pacientai gali tapti nuo šių vaistų priklausomi. Atlikta 2010–2017 m. 139 stebimųjų tyrimų ir duomenų bazių analizė parodė, kad sisteminiai gliukokortikoidai, įskaitant ir ilgalaikį jų skyrimą, toliau plačiai ir dažnai nepagrįstai vartojami astmai gydyti, taip pat ir esant sunkiai astmai [11]. Šios analizės duomenimis, geriamieji gliukokortikoidai įprastai buvo vartojami maždaug pusei bendrosios astmos populiacijos ilgiau kaip vienerius metus. Kitų tyrimų duomenimis, tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis sisteminių gliukokortikoidų vartojimas, ypač didesne vaisto doze, yra susijęs su ūminiais ir lėtiniais nepageidaujamais poveikiais [11]. Daugelis pacientų, kuriems nuolat skiriami sisteminiai gliukokortikoidai, yra santykinai šiems vaistams atsparūs, norimas rezultatas nepasiekiamas, tačiau gliukokortikoidai toliau ilgą laiką tęsiami vis didesnėmis dozėmis [12].

Tam, kad geriamieji gliukokortikoidai turi savo svarbą ir išlieka astmos diagnostikos ir gydymo gairėse, tikėtina, įtakos turi lengvas šių vaistų prieinamumas, patogus vartojimas, maža kaina, lyginant su naujaisiais biologiniais vaistais. Dalis pacientų nejučia didesnio gliukokortikoidų dozės sumažinimo poveikio dėl individualaus atsparumo nepageidaujamiems gliukokortikoidų poveikiams. Kiti pacientai tiesiog nenori sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo arba atsisako gydymo naujais biologiniais vaistais. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas kitų ligų, kurioms per pastaruosius 20 metų atsirado

biologinės terapijos galimybės, gydymui, žymiai sumažėjo. Kaip pavyzdys galėtų būti reumatoidinis artritas, kurio gydymas, sumažinus geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą, pradėjus skirti biologinius vaistus, žymiai atpigo [13, 14]. Apibendrinus, skirtingai nuo kitų medicinos sričių astmai gydyti vartojamų geriamųjų gliukokortikoidų kiekis nesumažėjo [15]. Įtakos gali turėti ir tai, kad biologiniai vaistai astmai gydyti sukurti neseniai.

Taigi, astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o gliukokortikoidai yra veiksmingi vaistai, pvz., ankstyvas jų vartojimas astmos paūmėjimui gydyti skubiosios pagalbos skyriuose sumažina hospitalizacijos dažnį [16], todėl greičiausiai jų visiškai išvengti negalima. Geriamieji gliukokortikoidai skiriami plačiame dozių intervale [17, 18]. Europos realaus gyvenimo tyrimo duomenimis, dienos gliukokortikoidų dozė svyruoja nuo 14,3 iki 26,5 mg [19]. Nors geriamieji gliukokortikoidai yra veiksmingi, dėl pasireiškiančių nepageidaujamų poveikių jų dozė turėtų būti mažinama iki mažiausios veiksmingos, taip pat turi būti siekiama juos vartoti kuo trumpiau. Įvairios su gliukokortikoidų vartojimu susijusios komplikacijos, tokios kaip infekcijos, cukrinis diabetas, osteoporozė, psichikos sutrikimai, pasireiškia pacientams, vartojantiems šiuos vaistus ilgai, palyginus su kontrolinėmis tyrimų grupėmis. Be to, didelių gliukokortikoidų dozių vartojimas yra susijęs su didesniais sveikatos priežiūros sistemos kaštais. Tai, kad nepageidaujamų poveikių atsiradimas priklauso nuo geriamųjų gliukokortikoidų dozės juos vartojant ilgą laiką sunkiai astmai gydyti, patvirtino nepriklausomi tyrimai (1 pav.) [20]. Nepageidaujami poveikiai pasireiškia netgi nuo santykinai mažų geriamųjų gliukokortikoidų dozių – mažesnių kaip 5 mg per dieną. Nėra „saugaus“ dozavimo, nesukeliantčio nepageidaujamų poveikių vaistus vartojant ilgai [19]. Remiantis šiais duomenimis, geresnės as-



**1 pav. Sisteminių gliukokortikoidų sukeliami nepageidaujami poveikiai, priklausomai nuo dozės**

Geriamųjų gliukokortikoidų dozė, mažesnė nei 5 mg per parą, laikoma maža, 5–10 mg per parą – vidutinė, >10 mg per parą – didelė. Šansų santykis >1 apibūdina didesnę su geriamųjų gliukokortikoidų vartojimu susijusių nepageidaujamų poveikių riziką.

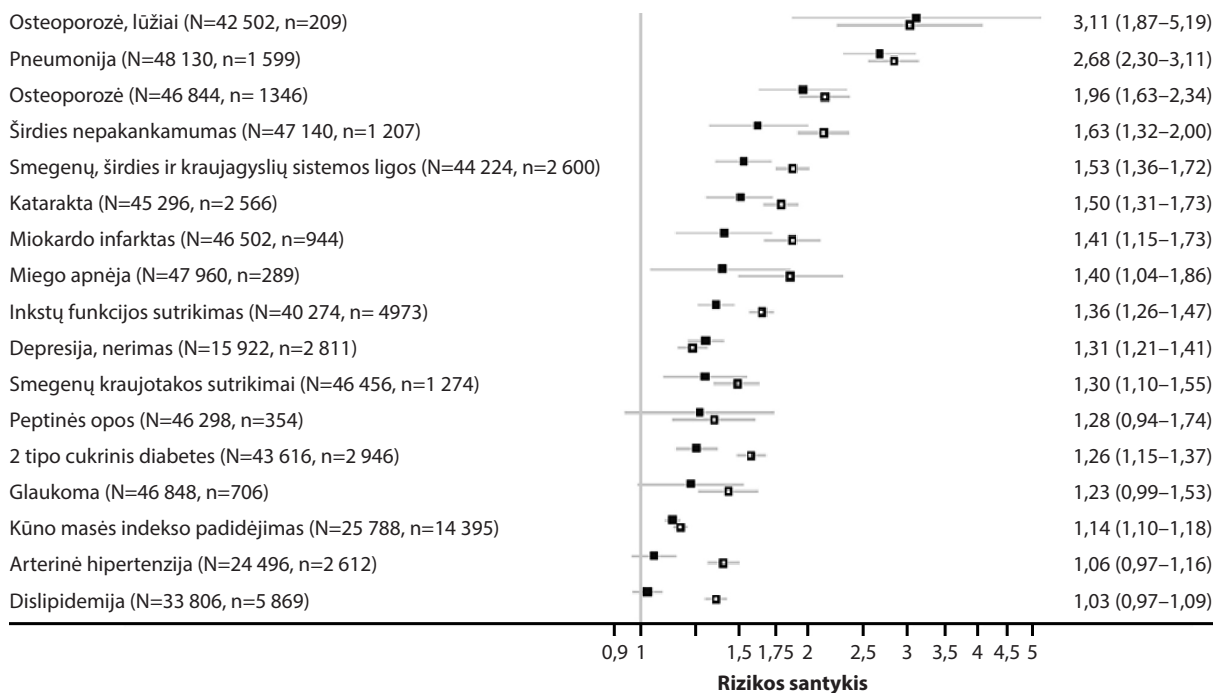
tmos kontrolės perspektyva, numatant skirti ilgą laiką geriamuosius gliukokortikoidus, turi būti vertinama atsižvelgiant į nepageidaujamų poveikių atsiradimo riziką [20]. Didelės kohortos (1984–2017 m.) tyrime nustatyta, kad, skyrus pirmą kartą astmai gydyti sisteminius gliukokortikoidus, reikšmingai dažniau atsirado iš anksto žinomi nepageidaujami poveikiai, lyginant su tais pacientais, kuriems toks gydymas neskirtas. Skiriant geriamuosius gliukokortikoidus, nustatyta žymiai didesnė osteoporozės, lūžių, pneumonijos, širdies ir smegenų kraujagyslių (įskaitant miokardo infarktą, širdies nepakankamumą, galvos smegenų kraujotakos sutrikimą), kataraktos, miego apnėjos, depresijos arba nerimo, 2 tipo cukrinio diabeto, nutukimo ir kitų ligų rizika (2 pav.). Be to, patvirtinta sąsaja tarp gliukokortikoidų sąlygotų nepageidaujamų poveikių baigčių, kumuliacinės ir kasdienės šių vaistų dozės [21].

Išanalizavus 702685 Prancūzijos, Vokietijos, Italijos ir Jungtinės Karalystės sergančiųjų astma 2011 m. liepos – 2018 m. vasario mėnesių elektronines sveikatos istorijas, nustatyta, kad 14–44 proc. asmenų vartojo geriamuosius gliukokortikoidus, o 6–9 proc. vartojo dideles jų dozes kuriuo nors stebėsenos laikotarpiu metu [22].

Sunkia astma serga maždaug 5–10 proc. visų astma sergančiųjų [23]. Šiuo atveju pasiekti ligos kontrolę nėra lengva, net kai vaistai vartojami teisingai ir nėra aiškių blogos ligos kontrolės priežasčių [23]. Pacientams būna gyvybei pavojingi astmos paūmėjimai, žymiai pablogėja gyvenimo kokybė. Nors įkvepiamieji

gliukokortikoidai skiriami didelėmis dozėmis, tačiau nepaisant to, gydymo geriamaisiais gliukokortikoidais tam tikrais atvejais išvengti nepavyksta. Palyginus nedidelei sergančiųjų astma daliai tenka skirti beveik pusę visų astmai gydyti skiriamų išlaidų [24]. Skiriant sunkios astmos gydymą, reikia žinoti apie greitai kintančias naujas gydymo galimybes, kintamą supratimą apie ligą. Atsižvelgiant į tai, 2018 m. pacientų organizacijų, profesinių draugijų pastangomis paskelbta chartija, skirta pacientų, sergančių sunkia astma, gydymui gerinti (angl. *A Charter to Improve Patient Care in Severe Asthma*) su joje esančiais šešiais principais, išreikštais sergančiųjų žodžiais [25]:

1. „Aš turiu teisę, kad, kai mano sunki astma negali būti sėkmingai gydoma pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, būčiau laiku siunčiamas konsultuoti specialistui“. Yra duomenų, kad kai kuriems pacientams tenka laukti iki septynerių metų, kol būna siunčiami gydytojo specialisto konsultacijai. Sergantiejiems jau būna išbandyti įvairūs gydymo būdai, jie patiria vaistų sukeltus nepageidaujamus poveikius.
2. „Aš turiu teisę, kad man sunkios astmos diagnozę patvirtintų ekspertų komanda“. Sunkios astmos diagnostikai reikalingas nuodugnus ištyrimas, todėl tai turi atlikti gydytojas specialistas (gydytojas pulmonologas arba gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas).
3. „Turi būti nustatytas mano sunkios astmos fenotipas“.



2 pav. Nepageidaujamų poveikių, vartojant sisteminius gliukokortikoidus, rizikos santykis

Rizikos santykiai pateikiami (su 95 proc. pasikliautinoju intervalu) kiekvienam nepageidaujamam poveikiui sisteminius gliukokortikoidus vartojusių astma sergančių asmenų grupėje (palyginus su sisteminių gliukokortikoidų nevartojusiais sergančiais). Neužpildyti kvadratai rodo nekoreguotus rezultatus, o užpildyti kvadratai – koreguotus. Koreguoti rizikos santykiai (su 95 proc. pasikliautinaisiais intervalais) pateikiami dešinėje.

# Pulmonologija ir alergologija

Kvėpavimo takų uždegimo tipas, alergija, nutukimas, amžius, kada prasidėjo astma, bronchų obstrukcija, paūmėjimai, jautrumas gliukokortikoidams – tai požymiai, pagal kuriuos gali būti išskirtas konkretus ligos fenotipas.

4. „Aš turiu teisę į gydymą, kuris mažina sunkios astmos įtaką mano kasdieniam gyvenimui, užtikrinant kokybišką ligos priežiūrą“.

Sunki astma skiriasi nuo lengvos ir vidutinės. Dažnai pacientai negali atlikti įprastų kasdienių veiksmų, užsiimti norima veikla [26].

5. „Aš nenoriu būti priklausomas nuo geriamųjų gliukokortikoidų“.

Nauji biologiniai vaistai išplečia sunkios astmos gydymo galimybes.

6. „Aš turiu teisę gauti kokybišką pagalbą, nepriklausomai nuo to, kur gyvenu arba kur noriu tą pagalbą gauti“.

Septynių Europos šalių tyrimas parodė, kad astmos gydymas ir kontrolė yra blogesni nei apibrėžia GINA. Dauguma suaugusiųjų (49,5–73,0 proc.) ir daug vaikų (38,4–70,6 proc.) tik po įvykusių astmos paūmėjimų apsilanko pas sveikatos priežiūros specialistus [27, 28].

Esant didžiuliui poreikiui mažinti sisteminių gliukokortikoidų vartojimą sergant astma, atsirado tam tikslui skirta tarptautinė iniciatyva (angl. *Oral Corticosteroid Stewardship Statement*) [29]. Tam, kad eliminuoti perteklinį neteisingą geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą, nereikia skirti šių vaistų, kai galima jų išvengti, arba skirti tik esant pagrįstam poreikiui (1 lentelė).

**1 lentelė. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo strategija sergant astma**

Išvengimas	Teisingas vartojimas
Eliminuoti astmos rizikos veiksnius	Vartoti tik kai kliniškai pateisinama
Optimizuoti astmos gydymą	Vartoti mažiausią veiksmingą dozę ir kaip įmanoma greičiau ją mažinti
Laiku siųsti pacientus konsultuoti specialistui	Stebėti dėl nepageidaujamų poveikių
Naudoti kitus gydymo būdus (be geriamųjų gliukokortikoidų)	Mokyti pacientus ir gydytojus apie gliukokortikoidų vartojimo rizikas

## APIBENDRINIMAS

Geriamieji gliukokortikoidai vis dar plačiai vartojami astmai, ypač sunkiai, gydyti, dažnai tęsiant ilgą laiką ir skiriant per dideles dozes. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas yra susijęs tiek su ūminiais, tiek su lėtiniais nepageidaujamais poveikiais. Vartojant geriamuosius gliukokortikoidus didesnėmis dozėmis pasikartojančiais trumpalaikiais kursais yra didesnė nepageidaujamų poveikių rizika dėl kumuliacijos, lyginant su gydymu ilgą laiką mažesnėmis dozėmis. Biologinių vaistų sukūrimas sumažino geriamųjų gliukokortikoi-

dų vartojimą kitoms ligoms, bet ne astmai gydyti. Tai siejama ir su neseniai sukurtais biologiniais vaistais ir kiek apribotu prieinamumu. Atsiradus naujiems veiksmingiems biologiniams vaistams, mažinant astmos simptomus, paūmėjimų riziką, atsiranda prielaida apskritai mažinti geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą ir užtikrinti, kad būtų vartojamos kuo mažesnės jų dozės sergant astma.

## LITERATŪRA

1. Asthma. World Health Organization. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (žiūrėta 2021 03 20).
2. **Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R.** Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800703.
3. **Alangari AA.** Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med* 2014;9:187–92.
4. **Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al.** Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;11:193–204.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Internetinė prieiga: <https://ginasthma.org/reports> (žiūrėta 2021 03 20).
6. British Thoracic and Tuberculosis Association. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet.* 1975;2:469–73.
7. **Israel E, Reddel HK.** Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017;377:965–6.
8. **Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G.** Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:619–28.
9. FDA approves Dupixent (dupilumab) for moderate-to-severe asthma. Internetinė prieiga: <https://www.drugs.com/new-drugs/fda-approves-dupilumab-moderate-severe-asthma-4848.html> (žiūrėta 2021 03 20).
10. **Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija.* 2017;1[1]:8–16.
11. **Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al.** Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276–93.
12. **Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST.** Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med* 2014;2:405–15.
13. **Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP.** Efficacy of omalizumab (Xolair) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:3.
14. **Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al.** Decreased use of glucocorticoids in biological experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study. *RMD Open* 2016;2:e000228.
15. **Menzies-Gow A, Canonica GW, Winders TA, Correia de Sousa J, Upham JW, Fink-Wagner AH.** A charter to improve patient care in severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35:1485–96.
16. **Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.** Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;[1]:CD002178.
17. **Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al.** Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from

- the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-46.
18. **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.
  19. **Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielens A, Thirlwell J, et al.** Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010;104(9):1381-5.
  20. **Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, Robitaille MN, Albers E, Yancey S, et al.** Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(7):833-47.
  21. **Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al.** Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204.
  22. **Tran TN, King E, Sarkar R, Nan C, Rubino A, O'Leary C, et al.** Oral corticosteroid prescription patterns for asthma in France, Germany, Italy and the UK. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1902363.
  23. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
  24. The management of severe asthma: economic analysis of the cost of treatments for severe asthma. World Allergy Organisation. Internetinė prieiga: [https://www.worldallergy.org/educational\\_programs/world\\_allergy\\_forum/anaheim2005/blais.php](https://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/anaheim2005/blais.php) (žiūrėta 2021 03 20).
  25. **Menzies-Gow A, Canonica GW, Winders TA.** A Charter to Improve Patient Care in Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35:1485-96.
  26. Woolcock Institute of Medical Research, HMRI, Asthma Australia. A qualitative study of the lived experience of Australians with severe asthma, Executive Summary and Final Report. 2016. Internetinė prieiga: [https:// toolkit.severeasthma.org.au/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Living-with-Severe-Asthma-Executive-Summary-FINAL.pdf](https://toolkit.severeasthma.org.au/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Living-with-Severe-Asthma-Executive-Summary-FINAL.pdf) (žiūrėta 2021 03 20).
  27. **Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF.** The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009;103(7):975-94.
  28. **Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC.** Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med*. 2002;96(3):142-9.
  29. Oral corticosteroid stewardship statement. Internetinė prieiga: <https://www.aafa.org/media/2244/oral-corticosteroid-stewardship-statement-november-2018.pdf> (žiūrėta 2021 03 20).