

## ZOR ASTIM

Ahmet Uslu\*, Tülay Özdemir\*

### ÖZET

*Astımlı hastaların yaklaşık %5'ini oluşturan zor astım, astımın farklı bir formudur. Tanımı hala tartışmalıdır. Standart tedavi ile kontrol edilemeyen, steroide bağımlı veya dirençli, ağır astım olgularını kapsamaktadır. Bu çalışmada zor astım; klinik özellikleri, risk faktörleri, patofizyolojisi ve tedavi seçenekleri yeni literatür bilgileriyle sunulmuştur.*

*Anahtar kelimeler: Zor astım*

### DIFFICULT ASTHMA

#### SUMMARY

*Difficult asthma is a distinct entity of asthma, comprising approximately %5 of asthmatic patients. There is no agreed definition of difficult asthma. It will include asthma uncontrolled by new standard therapy, steroid dependent, steroid resistant and severe asthma. In this study difficult asthma; clinical features, risk factors, pathophysiology and novel therapies are summarized by literatures.*

*Key words: Difficult asthma*

Zor astım klinisyenlerin tedavisi zor olan astımda kullandıkları, tanımını hala tartışmalı bir terimdir. 6-12 aylık bir sürede standart tedaviyle kontrol edilemeyen, ağır astımlı, steroide bağımlı ya da steroide dirençli astım olgularını içermektedir. Astım ataklarının sıklığına, semptomların başlangıç hızına, hastalığın süresine ve tedaviye cevap durumuna göre değişik şekilleri mevcuttur (1,2).

**1. Fatal veya near fatal astım:** Uygun tedaviye rağmen hiperkapnisi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, önceden de aralıklı olarak bu şekilde ataklar geçiren ve ataklar sırasında sistemik steroid ihtiyacı olan hastalardır.

**2. Brittle astım:** Akut olarak ortaya çıkan ağır hava yolu daralmasına sekonder gelişen ataklarla karakterizedir. Belirli bir tetikleyici faktör olmaksızın stabil seyretmeyen astım tipidir. Ataklar arasında solunum fonksiyonları normal olabilir. Daha çok kadınlarda görülen, atopi ve psikolojik faktörlerin önemli olduğu tip (tip 1) ve hızlı gelişen ataklarla karakterize tip (tip 2) olmak üzere ikiye ayrılır.

**3. Steroide bağımlı veya dirençli astım:** Tedavide oral steroid ihtiyacı olan steroide bağımlı

hale gelmiş (steroide bağımlı) veya steroide yanıtın olmadığı (steroide dirençli) astım.

**4. Kronik fiks astım:** Uzun dönemdeki subepitelyal fibrozis ve düz kaslarda kalınlaşmaya bağlı progresif hava yolu obstruksiyonu sonucu bronkodilatör tedaviye cevap vermeyen irreversibl astım.

**5. Premenstrual astım:**  $\beta_2$  reseptör dansitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen, ancak siklik hormon replasman tedavisiyle kontrol altına alınabilen astımdır.

**6. Aspirine bağlı astım:** Aspirin sensitivitesine bağlı olarak gelişen atopi ile ilişkiz, geç başlangıç gösteren, rinosinüzit ve nazal poliple karakterize astımdır.

#### Astım kontrolünü bozan etkenler

Astımda kontrolü bozan en önemli etken hastanın tedaviye uyumunun olmamasıdır. Bundan başka yetersiz tedavi, allerjenlere sürekli maruziyet, infeksiyonlar, sinüzit, rinit, gastroözofagial reflü, çeşitli psikososyal ve emosyonel faktörler, menstruasyon, gebelik, hipertiroidi astım kontrolünü kötü yönde etkiler (2-9).

Gastroözofagial reflü hastalarda vagotonik reaksiyona yol açarak veya direkt olarak mide içeriğinin aspirasyonuna bağlı olarak astım atakları-

na neden olabilir. Psikiyatrik bozukluklar hastanın tedaviye uyumunu bozar. Anksiyete ve stres hastayı atağa götürebilir.

Astımlı kadın hastaların üçte birinde menstruasyon sırasında veya öncesinde hormonal değişikliklerden dolayı astım semptomlarında artış olmaktadır. Oral kontraseptif tedavisinin bu hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Paradoksik olarak premenopozal ve postmenopozal dönemde ekzojen hormon replasmanı astım kontrolünü bozmaktadır (3,4,10).

Gebelik döneminde hastaların %22-33'ünde semptomlarda artma, %30 oranında da azalma beklenir. Nasıl bir etkileşimin olacağını önceden kestirmek mümkün değildir. Gebeliğin özellikle 29. ve 36. haftalarında bronkospazm artabilir. Bunun tersine gebeliğin son 4 haftasında astım semptomları genellikle hafifler. Bir gebelikte astım semptomlarında artış olmuş ise diğer gebeliklerde de tekrar etme riski yüksektir (3,4).

Zor astımlı hastalarda mutlaka tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Teorik olarak tiroid hormonlarının  $\beta 2$  reseptörlerini etkileyerek astım semptomlarında gerilemeye yol açması beklenirken, hipertiroidide astım semptomlarında artış olur. Bunun, tiroid hormonlarının nötrofil ve makrofajları doğrudan uyurarak, süper oksit gibi serbest oksijen radikallerinin salınması sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (3). Hipertiroidin tıbbi tedavisi ile 2 ay içinde astım semptomlarında dramatik bir iyileşme olur.

#### Patoloji

Bazı olgularda biyopsi sonuçlarında hafif astımlı hastalardaki gibi eozinofili, bazı olgularda da, özellikle ağır akut atakla gelen hastalarda nötrofili saptanmıştır. Eikasanoid mediatörleri, tromboksan ve lökotrienler ağır astımlı hastaların bronş lavajlarında yüksek saptanmıştır (11). Zor astımda, CD4 T hücreleri tarafından eozinofilleri aktive eden sitokinlerin salgılanmasıyla uyarılan eozinofillerin, bronş duvarında ve periferik kanda arttığı gösterilmiştir (12). Glukokortikoidler bu sitokinleri (özellikle IL5'i) ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederler.

Bronş epitelinden salgılanan Growth faktörler myofibroblastlarda çoğalmaya neden olup, subepitelyal kollajen depozisyonu yaparlar. Sonuçta subepitelyal ve mukozal fibrozis ve damarlanma artışı, düz kas hipertrofisi meydana gelir. Bunun sonucu olarak hava yollarında daralma ortaya çıkar. Burada kronik progresif remodeling söz konusudur (2,6,13).

Steroid rezistansının henüz tam olarak nedeni anlaşılmamıştır. Steroid rezistansı olan olgularda anormal steroid metabolizması ve T hücrelerinin

steroidlere dirençli olması söz konusudur. Zor astımda artmış olan IL2 ve IL4 aktivasyon proteini 1 (AP1) gibi transkripsiyonal regülatuar proteinler aracılığıyla T hücrelerindeki steroid reseptörlerinin afinitesi azalmaktadır (2,14,15). Yüksek dozda uzun süre inhale steroid kullanımı, steroid reseptör mRNA düzeyinde azalmaya yol açmakta ve bu da uzun dönemde steroide yanıtta düşmeye neden olmaktadır (16). Bazı hastalar ise steroide bağımlıdır. Burada genetik polimorfizmden kaynaklanan sitokin genlerinde bir bozukluk söz konusudur (14). Steroid bağımlı olgularda bronş mukozasında nötrofili saptanmıştır (17).

Nöral mekanizmalar virus-induced hava yolu değişikliklerinde, nonspesifik bronkokonstriktör uyarılara cevapta ve nokturnal astımlı hastalarda önemli rol oynarlar. Zor astımlılarda santral vagal output artmıştır. Asetil kolin esteraz enzim aktivitesi ve M2 reseptör aktivitesi bozulmuştur (5,18). Ağır astımda  $\beta 2$  reseptör aktivitesinde de bozukluk söz konusudur. Otopsi çalışmalarında zor astımlı hastaların bronş düz kaslarında  $\beta 2$  reseptör düzeyinde azalma saptanmış;  $\beta 2$  reseptörlerinde arjinin yerine glisin geçmesiyle oluşan mutasyonun  $\beta 2$  agonist desensitizasyonundan sorumlu olduğu ifade edilmiştir (2,18,19). Bunların dışında ağır astımlı olgularda vazoaaktif intestinal peptit düzeyinde azalma ve substans P düzeyinde artma saptanmıştır(18). Sonuçta bronkodilatör aktivitede azalma, bronkokonstriktör aktivitede ise artma meydana gelmekte, dolayısıyla astım kontrolü giderek bozulmaktadır.

#### Tanı

Tanıya gidişte dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ayrıntılı anamnez almaktır. Daha sonra fizik muayene ve laboratuvar bulguları gelir. Hikayede sıklıkla geceleri daha fazla olan kuru öksürükle beraber, tekrarlayıcı nefes darlığı ve wheezing vardır. Zor astımda bu semptomların ısrarlı hale gelmesi, hastanın sık ataklara girmesi ve yaşam kalitesinin bozulması söz konusudur.

Fizik muayenede hastalığın ağırlığına göre; takipne, ekspiryum uzaması, wheezing, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, taşikardi, ronküs, sessiz akciğer saptanabilir.

Peak expiratory flow (PEF) ve forced expiratory volume in one second (FEV1) değerleri astım tanısı ve ağırlığının saptanmasında önemlidir. PEF beklenin %60'ının altında ise *ağır* astım, %60-80 arasında *orta*, %80'inin üzerinde ise *hafif* ağırlıkta astımdan söz edilir. PEF'de diurnal varyasyon olabilir (6).

Kanda ve balgamda eozinofil sayısı artmıştır. Fiberoptik bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar



lavajda da eozinofil hakimiyeti vardır (2,7,17). Bronş biopsilerinde de hava yolu inflamasyonu, eozinofil infiltrasyonu saptanır. Fatal astımda mononükleer hücre, nötrofil ve eozinofil infiltrasyonunun hepsi birarada bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda hava yolu inflamasyonunun göstergesi olarak, soluk havasındaki nitrik oksit düzeyi zor astımlı hastalarda diğer astımlı hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Soluk havasındaki NO düzeyi ile semptom sıklığı ve  $\beta 2$  agonist kullanma ihtiyacı arasında korelasyon saptanmış ve bunun takip amacıyla kullanılabileceği önerilmiştir (20,21).

### Ayrırcı tanı

Astım semptomlarında tedaviye rağmen gerileme olmazsa tanının yanlış olabileceği akla gelmelidir. Yetişkinlerde astımla en çok karıştırılan *kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır*. PA akciğer grafisi ve reversibilite testi ile ayırt edilir (2,3).

Daha önce solunum sistemi hastalığı olmayan wheezing duyulan yaşlı hastalarda *konjestif kalp yetmezliği* akla gelmelidir. PA akciğer grafisi ve ekokardiografi ile tanıya gidilebilir.

*Allerjik bronkopulmoner aspergillosis ve allerjik granulomatosis (churg-strauss sendromu)* ayrırcı tanıda düşünülmelidir. Eozinofil düzeyi ve IgE düzeyleri bu hastalıklarda da yüksektir (2,3).

*Bronşektazi* PA akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile saptanabilir.

*Vokal kord disfonksiyonu* veya *üst hava yolu obstrüksiyonu* düşünülen durumlarda direkt endoskopik incelemeyle tanıya gidilir (2,3).

*Özofagial spazm* dispne nedeni olabilir. Özofagial manometriyle tanı konulabilir. *Gastroözofagial reflü* düşünüldüğünde 24 saatlik özofagial pH monitörizasyonu yapılmalıdır (2,3).

*Sinüzit* tanısı için sinus grafisi ve tomografisi, *hipertiroidi* açısından tiroid fonksiyon testi yapılmalıdır.

Çocuklarda *obliteratif bronşiolit*, *bronkomalazi*, *yabancı cisim inhalasyonu*, *kistik fibrozis*, *üst hava yolu anormallikleri*, *primer silyer diskinezi*, *immünglobulin eksiklikleri* ayrırcı tanıda akla gelmelidir (2,3).

### Zor astımda değerlendirme

*Astım ağırlık derecesinin değerlendirilmesi:* Semptomların ve kısa etkili  $\beta 2$  agonist ihtiyacının sıklığı, solunum fonksiyon testi, metakoline /histamine bronşial cevap, PEF'teki diurnal varyasyon, hayat kalitesinin değerlendirilmesi (2,3,6,7).

*Tedaviye cevabın değerlendirilmesi:* Tedaviye uyum,  $\beta 2$  agonistlere ve steroidlere cevabın değerlendirilmesi.

*Radyoloji:* PA akciğer grafisi, sinüs tomografisi, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi.

*Kan testleri:* Tam kan sayımı, eozinofil sayısı, IgG, IgA, IgM ve IgG subklas, total IgE, spesifik IgE düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri (2,3).

*Diğer testler:* Balgamda eozinofili, 24 saatlik özofagial pH monitörizasyonu, nazofaringeal inceleme, silyer fonksiyon testi, allerji testi, fiberoptik bronkoskopi, bronşial biyopsi ve bronkoalveolar lavaj (2,3,6,7).

Psikolojik değerlendirme.

### Tedavi

Astım tedavisinde amaç semptomları kontrol altına alıp hastanın hayat kalitesini artırmak, atakları önlemek, betamimetik ihtiyacını en aza indirmek ve hastayı ilaçların yan etkilerinden korumaktır.

Tedavide en önemli nokta hastaya eğitim vermektir. Hastanın ve hasta yakınlarının eğitimi, hastalık hakkında bilgi verilmesi, ilaç kullanımının öğretilmesi ve ilaç yan etkilerinin anlatılması tedavinin başarısı için vazgeçilmezdir.

Hastalar düzenli bir şekilde izlenmeli, tetik çeken allerjenler, hava kirliliği, sigara gibi faktörlerden uzaklaştırılmalıdır.

### İlaç tedavisi:

*Glukokortikoidler:* Zor astımlı hastalarda daha öncesinde genellikle oral steroidlerle beraber yüksek doz inhale steroid kullanım öyküsü vardır (14). Genellikle günlük 800 mikrogramın üzerindeki inhale budesonid dozu ya da 400 mikrogramın üzerindeki inhale flutikazon propionat dozu, semptomlarda ve PEF değerlerinde belirgin iyileşme sağlar. Steroide rezistan olgularda ise günlük 2000 mikrogramın üzerinde inhale beklometazon, 1600 mikrogramın üzerindeki inhale budesonid ve inhale flutikazon propionata direnç söz konusudur. İki hafta boyunca 40mg/gün oral prednizolon tedavisiyle sabah akşam PEF değerleri arasında %15'den az değişiklik varsa hasta steroidlere duyarlıdır. Steroide rezistan olgularda tipik diurnal varyasyon mevcuttur (14). Kortikosteroidler kronik kontrol edilemeyen semptomları ve atakları olan hastalarda yüksek dozda başlanıp, minimum efektif doza kadar düşülmelidir. Inhale steroid tedavisi alan hastalarda akut ataklarda oral steroid tedavisi verilebilir. Steroide rezistan hastalarda tedavide uzun etkili  $\beta 2$  agonistler ve teofilin önerilmektedir (14).

**Kısa etkili  $\beta_2$  agonistler:** Kısa etkili  $\beta_2$  agonistler (salbutamol, terbutalin, fenoterol) astım semptomlarında çabuk rahatlama istenilen durumlarda kullanılır. Hastalığın ağırlığına göre kullanım sıklığı değişir. Sürekli yüksek doz kısa etkili  $\beta_2$  agonist kullanımı etkinliğin azalmasına ve tolerans gelişmesine yol açar. Güvenli doz aralığı hala tartışmalıdır. Bu ilaçlar akut ataklarda nebulizatörle yüksek dozlarda kullanılabilirler. Sürekli subkutan infüzyon (özellikle terbutalinle) Tip 1 Brittle astım hastalarında, semptomlarda belirgin düzelme sağlayabilir. Mekanizması tartışmalıdır. Ancak enjeksiyon yerinde subkutan nodül ve inflamatuvar reaksiyonlar oluşabilir (22). Tip 2 Brittle astımlı bazı hastalarda kontrendikasyon yoksa adrenalin verilebilir.

**Uzun etkili  $\beta_2$  agonistler:** Uzun etkili  $\beta_2$  agonistler (salmeterol, formoterol) inhale steroidlerle beraber kullanıldığında steroidlerin antiinflamatuvar etkisini artırmakta ve astım ataklarının sıklığında azalma sağlamaktadır. Aralıklı olarak kullanılan kısa etkililerin dozunun azaltılmasına yardımcı olurlar. Formoterolün ileride astım ataklarında kullanılabileceği, fakat salmeterolün parsiyel agonistik etkisi olabileceği için ve yavaş etki hızı nedeniyle bu konuda pek tercih edilemeyeceği belirtilmiştir (2,6,7,23).

**Teofilin:** Teofilinler immunmodülatör etkisi ile bronkodilatör tedaviye ek olarak kullanılırlar. Yavaş salımlı teofilin preparatlarının orta dozda inhale steroidle birlikte orta ağırlıktaki astımda kullanımı, yüksek doz inhale steroid tedavisine göre daha iyi kontrol sağlayabilmektedir (2,24).

**Lökotrien inhibitörleri:** Lökotrien inhibitörleri, özellikle lökotrien reseptör antagonistleri daha önceden inhale ya da oral steroid tedavisi alan hastalarda, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve kısa etkili  $\beta_2$  agonist kullanım sıklığını azaltmak amacıyla tedaviye eklenebilir (2,7,25). Egzersiz ve aspirinin indüklediği astımda etkilidir. Kortikosteroidler lökotrien sentezini azaltmazlar. Dolayısıyla tedaviye lökotrien inhibitörlerinin eklenmesi daha önceden yüksek doz inhale veya oral steroid alan hastalarda ek yarar sağlamaktadır. Yüksek doz inhale steroid kullanan hastalarda, doz azaltma esnasında tedaviye eklenmesinin astım ataklarını önlemede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (26).

**Immunsupresan ve antimetabolitler:** Ağır astımlı hastaların küçük bir kısmı oral steroid tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir. Oral

steroidlerin dozunu dolayısıyla yan etkilerini azaltmak veya steroidlerin yerine kullanabilmek amacıyla çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Metotreksat, altın tuzları ve siklosporin A'nın steroid bağımlı hastalarda steroid yerine kullanımında oldukça iyi sonuçlar alınmasına rağmen bu ilaçların yan etkilerinin çok fazla olması tedavide kullanımını sınırlamaktadır (2,25).

**Diğer ajanlar;** özellikle çocuklarda faydalı olabilecek intravenöz immünglobulin, dapson, kolşisin, hidroksiklorokin, azotiopirin, troleandomisin ve nebulize lidokaine, anti adhezyon molekülleri, anti IgE gelecekte astım tedavisinde belki kullanılacak olan, ancak şu anda daha fazla araştırılması gereken ilaçlardır.

Akut ataklar ekspiratuvar akım hızında ani ve hızlı azalma, semptomlarda hızlı ilerlemeyle karakterizedir. Zor astımda hastalar yüksek doz inhale steroidleri de içeren optimal farmakolojik tedaviye rağmen sık atağa girerler.

Oral steroidler hem atakları önlemek, hem de morbiditeyi azaltmak amacıyla tedavinin temelini oluştururlar. Günlük 30-60 mg prednison 7-10 gün süreyle orta derecedeki astımda daha da kötüleşmeyi önlemek için önerilmektedir (2,27). Ağır ataklarda sistemik steroide ek olarak yüksek doz inhaler  $\beta_2$  agonistler birlikte verilirler.

Sonuç olarak zor astımda tedavi; hayatı tehdit eden atakların önlenmesine, solunum fonksiyonlarında bozulmanın önlenmesine, inflamasyon ve remodellingin önlenmesine ve steroide cevaplılığının tekrar sağlanmasına yönelik olmalıdır. Tedavide başarıyı etkileyen en önemli faktörün hasta ve hasta yakınlarının tedaviye olan uyumu olduğu hiçbir zaman unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Definition of difficult asthma. Eur Respir Rev, 2000; 10(69): 2-4.
- 2) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Difficult/therapy-resistant asthma; the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. Eur Respir J, 1999; 13: 1198-1208.
- 3) Byrd RP, Krishnaswamy G, Roy TM Difficult-to-manage asthma; how to pinpoint the exacerbating factors. Postgraduate medicine, 2000; 108: 37-40.
- 4) Yorgancıoğlu A. Kadınlarda astımla ilgili özel durumlar. In: Kalyoncu AF. Bronş astması. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti, 2001: 101-123.

- 5) Bavbek S. Nokturnal astım. In: Kalyoncu AF. Bronş astması. Ankara: Atlas Kitapçılık Lmt. Şti, 2001: 69-85.
- 6) Acıcan T, Çelik G. Bronş astması. In: Numanoğlu N. Klinik solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara: ANTIP A.Ş., 1997: 401-421.
- 7) Fish JE, Peters SP. Asthma clinical presentation and management. In: Fishman AP. eds. Pulmonary diseases and disorders, 3th edn. New York. The McGraw-Hill Company. 1998; 757-776.
- 8) Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma; contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*, 1993; 103: 1662-1669.
- 9) Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 98: 1016-1018.
- 10) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Difficult or therapy-resistant asthma: clinical phenotypes of near-fatal, fatal, premenstrual and chronic fixed asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 5-10.
- 11) Wenzel SE, Szefler SJ, Leung S et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma; persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156: 737-743.
- 12) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Difficult therapy-resistant asthma: role of inflammatory cells. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 53-57.
- 13) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Airway wall remodelling. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 58-63.
- 14) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 74-78.
- 15) Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. *Q J Med*, 1995; 88: 455-468.
- 16) Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF et al. Glucocorticoid reseptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 771-782.
- 17) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Evaluation of difficult asthma: bronchial biopsies and broncho-alveolar lavage. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 36-39.
- 18) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Neural mechanisms in difficult asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 64-68.
- 19) Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E et al. Association between  $\beta$ 2-adrenoreseptör polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet*, 1997; 350: 995-999.
- 20) Stirling RG, Kharitonov S, Campbell D et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with diffucult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax*, 1998; 53: 1030-1034.
- 21) Payne DNR, Wilson NM, James A, Hablas H et al. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax*, 2001; 56: 345-350.
- 22) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Brittle asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 23-25.
- 23) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma.  $\beta$ -Adrenergic agonists in the treatment of difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 79-81.
- 24) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophyllin and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1412-1418.
- 25) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Other pharmacotherapy. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 82-87.
- 26) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155: 1235-1240.
- 27) ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Acute exacerbations in difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10(69): 88-93.

