

BÖLÜM 3**ASTİM İLAÇLARI****ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, çoğu zaman antiinflamatuar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan, her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkokonstriksiyonu geri döndüren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır.
- Astım tedavisi, inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral olarak uygulanabilmektedir. İnhaler tedavinin başlıca avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle, ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesini ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesini sağlamasıdır.
- İnhaler steroidler günümüzde mevcut en etkili kontrol edici ilaçlardır.
- Hızlı etkili inhaler beta2-agonistler bronkokonstriksiyonun giderilmesi ve egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesi için seçilecek ilaçlardır.
- Rahatlatıcı ilaç kullanımının artması ve her gün kullanım gereksiniminin olması, astımın kontrolsüz olduğuna ilişkin bir uyarıdır ve tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

GİRİŞ

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır (1-3).

Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhaler ve sistemik steroidleri, lökotrien antagonistlerini, inhaler steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. İnhaler steroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır.

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelteren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan

ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhaler beta2-agonistleri, inhaler antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini ve kısa etkili oral beta2-agonistleri içerir.

ASTİM İLAÇLARI**Uygulama Yolu**

Astım tedavisi inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral (subkütan, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon) olarak uygulanabilmektedir. İnhaler tedavinin avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir.

Astım için kullanılan inhaler ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ), nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhaler (KTİ) ve nebülizasyon şeklinde bulunmaktadır. İnhalasyon cihazları, ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme konusundaki etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik aygıtın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (aygıtla bağlı olarak) ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır.

Hastanın kendi tercihi, uygunluk ve kullanım kolaylığı gibi etkenler sadece ilaç uygulamasının başarısını değil, aynı zamanda hastanın tedaviye uyumunu ve uzun süreli kontrolü de etkiler.

ÖDİ'lerin kullanımı eğitim ve beceri gerektirmektedir. ÖDİ'nin hava haznesi (spacer) ile birlikte kullanılması ilacın hastaya daha iyi aktarılmasını sağlar, akciğerde birikmesini artırır ve lokal ve sistemik yan etkileri azaltabilir (4). Bu aygıtlarda bulunan ilaçlar, klorofluorokarbonların (CFC) içinde süspansiyon olarak hazırlanabilir ya da hidrofluoroalkanların (HFA) içinde solüsyon oluşturacak şekilde hazırlanmakta olup bunlara modülite teknolojili eklenmiş olanlarda daha yüksek oranda periferik ulaşım söz konusudur (5).

KONTROL EDİCİ İLAÇLAR**İnhaler steroidler**

İnhaler steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuar ilaçlardır. Çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarının (6), hava yolu aşırı duyarlılığının (7), hava yolu inflamasyonunun

(8), atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması (9), astıma bağlı mortalitenin azaltılması (10), yaşam kalitesinin (6), akciğer fonksiyonlarının (6) artırılması, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar astımda sürekli kullanım gerektirir, tedavi kesilecek olursa klinik kontrolde bozulma meydana gelir (11, 12).

İnhaler steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır; ancak astımda düz bir doz-yanıt ilişkisi görüldüğünden, bu farklılıklar taşıdığı klinik önem yalnızca az sayıda çalışmada doğrulanabilmiştir. Türkiye’de bulunan inhaler steroidlerin dozlarının karşılaştırmaları Tablo 3.1’de yer almaktadır.

Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır (13, 14). Inhaler steroid tedavisine iyi uyum göstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir.

Kontrol sağlamak için, inhaler steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhaler steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir. Ancak yüksek doz inhaler steroid alan hastalarda, ağır astım alevlenmeleri daha az görülmektedir (9).

Yan etkileri: Inhaler steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. ÖDİ’lerde bu yan etkilerin sıklığı, hava haznesi (spacer) kullanılarak azaltılabilir (1-4). İnhalasyon sonrasında ağzın yıkanması (su ile çalkalama, gargara ve tükürme) oral kandidiyazisi azaltabilir.

Inhaler steroidlerin akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. Inhaler steroidlerin yol açtığı sistemik istenmeyen etkiler, bu ilaçların dozuna, gücüne, uygulama için kullanılan cihaza, sistemik biyoyararlanımlarına, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına (inaktif metabolitlere dönüşme), sistemik olarak emilen (akciğerlerden ve olasılıkla bağırsaklardan) ilaç fraksiyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır (15). Bu nedenle çeşitli inhaler steroidlerin sistemik etkileri farklılıklar göstermektedir. Birkaç karşılaştırmalı çalışma, eş güçteki siklisonid, budesonid ve flutikazon propiyonat dozlarının daha az sistemik etkileri olduğunu göstermiştir (15-18). Güncel bilgiler, erişkinlerde inhaler steroidlerin günlük 400 mcg veya

daha az dozdaki budesonid ya da eşdeğerlerinde sistemik yan etki problemi olmayacağını kanıtlamaktadır.

Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte kolay berelenme (19), böbrek üstü bezlerinin baskılanması (1-3, 15) ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır (20, 21). Özellikle post-menopozal dönem kadınlarda kalsiyum ve D vitamini eklenmesi önerilmektedir.

Inhaler steroidler kesitsel çalışmalarda, katarakt (22, 23) ve glokom (24) ile de ilişkilendirilmiştir; ancak prospektif çalışmalarda, posterior subkapsüler katarakt yaptığına dair kanıt rastlanmamıştır (25-27). Inhaler steroid kullanımının tüberküloz dahil akciğer enfeksiyonu riskini artırdığına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır ve aktif tüberkülozu olan hastalarda inhaler steroidler kullanılabilir (28).

Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien antagonistlerinden sadece lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast ve zafirlukast) Türkiye’de bulunmaktadır. Klinik çalışmalar lökotrien antagonistlerinin küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını (29), akciğer fonksiyonunda düzelleme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir (30-32).

Bu ilaçlar hafif persistan astımı olan erişkin hastalarda alternatif tedavi olarak (33-35), aspirine duyarlı bazı astımlılarda da inhaler steroidlere ek olarak kullanılabilir (36). Orta persistan astımda ve daha ileri evrede tek başına kullanılmaz ancak tedaviye eklenmesi orta ve ağır persistan astımda inhaler steroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir (37-39).

Allerjik rinit olgularında da etkinliklerinin gösterilmesi nedeniyle, allerjik rinit ile astım birlikteliğinin bulunduğu olgular da seçilmeleri veya eklenmelerini önermektedir (40).

Yan etkileri: Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nin (FDA) intihara yatkınlık ve intihar konusundaki uyarıları üzerine yürütülen vaka kontrol çalışmalarında, çocuk ve genç erişkinlerde böyle bir ilişki saptanmamıştır (41). Olgu sunumu olarak bildirilen Churg-Strauss sendromu gelişmesi ise sistemik ve/veya inhaler steroid dozunun azaltılmasıyla bu sendromun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (42-45).

Tablo 3.1. Erişkinde inhaler steroidlerin günlük eşdeğer dozları

İlaç	Düşük doz (mcg)	Orta doz (mcg)	Yüksek doz (mcg)
Beklometazon dipropiyonat (CFC)	250-500	>500-1000	>1000-2000
Beklometazon dipropiyonat (HFA)	100-200	>200-400	>400-800
Budesonid*	200-400	>400-800	>800-1600
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazon furoat*	200	400	800
Siklezonid*	80-160	>160-320	>320-1280

*Günde tek doz kullanılabilir

Uzun etkili inhaler beta2-agonistler

Formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili inhaler beta2-agonistler hava yolu inflamasyonunu etkilemediği için tek başına kullanılmamalıdır. Inhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir (46, 47).

Inhaler steroidlere uzun etkili inhaler beta2-agonistlerinin eklenmesi, gece ve gündüz semptomlarında, hızlı etkili inhaler beta2-agonisti kullanımında (48-50), alevlenme sayısında azalma (12,51-56) ve akciğer fonksiyonlarında düzelme ile hızlı klinik kontrol sağlar.

Kombinasyon tedavisinin bu etkilerine dayanarak geliştirilen steroid ve uzun etkili beta2-agonistlerinin (flutikazon+ salmeterol, budesonid+formoterol, beklometazon+formoterol) sabit kombinasyon preparatları aynı zamanda tedaviye uyumu da artırabilmektedir (57).

Bu iki uzun etkili beta2-agonistten formoterol hızlı başlangıçlı olduğundan semptom giderici olarak da kullanılabilir. Budesonid+formoterol kombinasyonunun hem semptom giderici, hem kontrol edici olarak kullanımıyla daha düşük steroid dozu kullanarak daha az alevlenme ve astım kontrolünde düzelme sağlanabilmiştir (58-63).

Daha uzun süreli koruma sağladığı için uzun etkili beta2-agonistler egzersize bağlı bronkospazmı önlemede de kullanılabilir (51).

Yan etkileri: Inhaler beta2-agonistler yavaş salımlı oral forma göre daha az sistemik yan etkiye (kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kası tremoru ve hipopotasemi) yol açmaktadır. Beta2-agonistlerin düzenli olarak kullanılması taşiflaksiye (brokoprotektif, bronkodilatör ve yan etkilere karşı) yol açabilir (52).

Salmeterolün küçük bir hasta grubunda astıma bağlı ölüm riskinde olası bir artışa neden olması üzerine Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nce (FDA) uzun etkili beta2-agonistlerin mutlaka hekim önerisiyle ve steroid ile birlikte kullanılması önerilmiştir (53, 68).

Astımlı hastalarda beta2 reseptör genindeki bazı varyasyonların kısa ve uzun etkili beta2 agonistlere verilen yanıtı etkilediğine dair veriler mevcuttur. Arginin homozigotlarında (B16 Arg/Arg) düzenli salbutamol kullanımı ile taşiflaksi gelişebileceği bildirilmiştir. Uzun etkili beta2-agonistlerle genotip arasında benzer bir ilişki olup olmadığına dair çelişkili veriler vardır. Bu konudaki en geniş hasta grubunu içeren bir çalışmada; inhaler steroid ve uzun etkili beta2-agonist kullanan hastalarda farmakogenetik analiz yapıldığında arginin homozigotlarının ağır atak gelişme sıklığı açısından diğer genotiplerden farklılık göstermediği ortaya konmuştur. Bu sonuç uzun etkili beta2 agonist içeren tedavilerin uygulanmasında tolerans gelişimi ile ilgileri endişeleri hafifletmiştir (54).

Tiotropium

Uzun etkili inhaler antikolinergik bronkodilatör olan tiotropiumun, kontrol altına alınamayan erişkin astımındaki yeri araştırılmış; salmeterol ile, inhaler steroidlerin dozunu iki katına çıkarma ile ve inhaler steroid ve salmeterol tedavisine ilave etme ile karşılaştırılmıştır (64-67). Bir çalışmada

astım kontrolünde değişiklik olmadan, kıyaslanabilir etkiler bulunmuş (65), bir diğerinde tiotropium'un inhaler steroid ve uzun etkili beta2-agonistler ile kontrol altına alınamayan hastaların tedavisine eklenmesinin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, ancak semptomları düzeltmediği (66) tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise, tiotropiumun standart kombine tedaviye eklenmesinin, bir sonraki atağı geciktirdiği ve atak sıklığını azalttığı saptanmıştır (67). Ancak mevcut çalışmalarda takip süresi kısadır ve bulguların bağımsız çalışmalarla doğrulanması beklenmektedir.

Teofilin

Teofilin düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir bronkodilatördür (55-56, 69). Astımda yavaş salımlı oral formlarda günde bir ya da iki doz kullanılabilirse de ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak yeterli etkinlikte görülmemektedir (70-72). İnhaler steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir ancak, uzun etkili inhaler beta2-agonist eklenmesine göre daha az etkilidir (56, 74).

Yan etkileri: Antiinflamatuvar etkisi olan düşük teofilin dozlarında kullanılırsa yan etki sıklığı az olduğu için, doz aşımından kaçınılmadıkça plazma teofilin düzeyi ölçümü gerekmez. Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (>10 mg/kg/gün) önemli yan etkilere neden olabileceği için dikkatli doz seçimi ve plazma düzeyi izlemi gerektirir. En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma olup, bunu dışında gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkılama, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet görülebilir. Bazı hastalarda yan etkiler zamanla kaybolabilir. Hızlı injeksiyonla uygulandığında ölüm de görülebilir.

Teofilinin plazma düzeyini azaltan durumlar; ateşli hastalıklar, gebelik ve tüberküloz ilaçları iken, teofilin toksisitesi riskini artıran durumlar; karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, simetidin, bazı kinolonlar ve bazı makrolidler gibi ilaçların kullanımınıdır (75).

Uzun etkili oral beta2-agonistler

Uzun etkili oral beta2-agonistler salbutamol ve terbutalinin yavaş salımlı formlarını içerir. Bu ilaçlar nadir durumlarda, ek bronkodilatasyon gerektiğinde kullanılır.

Yan etkileri: Yan etkileri kardiyovasküler stimülasyon (taşikardi), anksiyete ve iskelet kasında tremoru olup inhaler beta2-agonistlere göre daha sık görülür. Teofilinle birlikte kullanıldığında istenmeyen kardiyovasküler reaksiyonlar oluşabilir. Düzenli monoterapi olarak kullanılması zararlıdır ve her zaman inhaler steroidler ile bir arada kullanılmamalıdır.

Anti-IgE

Anti-IgE (omalizumab), inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımı olan, perennial bir allerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir (1, 76). Semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksiniminin, ve alevlenmelerin azalmasını sağlayarak astım kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir (77-79). Ancak bu etkiler bütün çalışmalarda doğrulanmamıştır (80). Serum total IgE düzeyi 30-1500 I.U./mL olan astımlılarda kullanılabilir. Uygulama dozu hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyine göre belirlenerek, 4 veya 2 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde

uygulanır. Tedavinin 16. haftasında hastanın klinik yanıtı semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanımının ve alevlenmelerin azalmasına ve astım kontrolüne bakarak değerlendirilir (1, 81). Yarar gören hastalarda tedaviye aynı dozda devam edilirken, yarar sağlanmamışsa tedavi sonlandırılır. Maliyeti çok yüksek bir tedavi seçeneğidir.

Yan etkileri: Çalışmalarda anti-IgE tedavisi oldukça güvenli görülmele birlikte anafilaksi riski (1/1000) bildirildiğinden, enjeksiyonlar uygun şartların sağlandığı merkezlerde yapılmalı ve uygulama sonrası hastalar en az iki saat bekletilmelidir (74). Anti-IgE tedavisinin uzun dönemde malignite riskini arttıracığı yönündeki endişeler yayımlanan veri analizleri sonrasında azalmıştır (82).

Sistemik steroidler

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda 2 haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki riski kullanımı sınırlar. Astımda uzun süreli sistemik steroid tedavisinin terapötik indeksi (etki/yan etki) uzun süreli inhaler steroide göre daha düşüktür (83, 84). Uzun süre oral steroid verilecekse, sistemik yan etkileri azaltan önlemler alınmalıdır. Oral yolun çizgili kas üzerine etkisi daha az, yarılanma ömrü daha kısa ve doz uygulaması daha esnek olduğu için, parenteral (İM ya da İV) yola tercih edilmelidir.

Yan etkileri: Sistemik yan etkiler osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve kolay berelenmeye yol açan deri incelmeleri, ve kas zayıflığıdır. Uzun süreli sistemik steroid kullanan astım hastaları osteoporoz açısından önleyici tedavi almalıdır (85-87).

Oral steroidlerin kesilmesi nadir de olsa adrenal yetersizliğe neden olabilir ya da Churg-Strauss sendromu gibi altta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir (44, 88). Aynı zamanda tüberküloz, parazit enfeksiyonu, osteoporoz, glokom, diyabet, ağır depresyon ya da peptik ülseri mevcut olan astımlılarda sistemik steroid tedavisinde yakından ve dikkatli tıbbi gözetim önerilmektedir. Kısa süreli steroid tedavisi sırasında dahi ölümcül seyreden herpes virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (1).

Kontrol edici diğer tedaviler

Steroidle bağımlı ağır astımlılarda gerek duyulan oral steroid dozunu azaltabilme amacıyla çeşitli tedaviler önerilmiştir. Bu ilaçlar belli hastalarda ve uzman gözetiminde kullanılmaktadır. Düşük doz metotreksat'ın, steroid dozunu azaltmada küçük bir genel yarar sağladığı; ancak yan etkilerinin görece sık olduğu, ilaçtan elde edilecek yararın, yaratabileceği yan etkilere değmeyeceği bildirilmiştir (89-91). Siklosporin (92), altın (93, 94) ve troleandomisin (95) (makrolid grubu) de aynı amaçla kullanımları söz konusudur.

Yan etkileri: Makrolidler bulantı, kusma, karın ağrısı ve karaciğer toksisitesine yol açar. Metotreksat gastrointestinal semptomlara, hepatik ve diffüz pulmoner parankimal hastalığa yol açabilir, ayrıca hematolojik ve teratojenik etkiler gösterebilir.

Allerjen immünoterapisi

Günümüzde allerjik astım tedavisinin temelini çevresel korunma ve ilaç tedavisi oluşturur. Allerjen immünoterapi-

si; erişkin astımında yalnızca allerjik rinitin eşlik ettiği hafif astımda ve orta şiddetteki olgularda, allerjenden kaçınma ve ilaç tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa düşünülebilir.

Öncelikle allerjik duyarlanma deri testi ve/veya in vitro test ile gösterilmeli ve anamnezde de allerjenle temasın astım semptomlarına yol açtığı doğrulanmalıdır (1, 2).

Uygulamada tek ve standardize bir allerjene duyarlı hasta da, klinik açıdan önemli allerjenin standart ekstresi tolerans oluşturmak amacıyla giderek artan dozlarda verilir.

İmmünoterapi (IT) Uygulama Koşulları

- Hastaya anafilaksi riski açıklanmalı ve yazılı onay alınmalı, anafilaksi önlemlerinin alındığı merkezlerde ve allerji uzmanı tarafından uygulanmalıdır
- Standart solüsyonlar kullanılmalıdır
- 12 ay sonra olumlu etki saptanmazsa IT kesilmelidir
- Gebelikte immünoterapiye başlanmamalı, başlanmışsa doz artırımına gidilmemelidir.

Tedaviye rağmen FEV₁ değeri %70`den düşük olan astımlılarda immünoterapi düşünülmemelidir. Ayrıca otoimmün hastalıklar, kontrolsüz hipertansiyon, tanılı psikiyatrik hastalık varlığı ve tedaviye uyumsuzluk immünoterapi için kontrendikasyon oluşturur (1, 2).

İmmünoterapinin etkisinin diğer tedavilere kıyasla hafif kaldığı dikkate alınmalı ve karar verirken yarar/zarar oranına bakılmalıdır. Sıkı çevresel önlemlere ve düzenli koruyucu ilaç tedavisine rağmen astım kontrolü sağlanamadığı durumlarda düşünülmemelidir. Astımda İT'nin ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Tek allerjenle yapılması önerilmektedir (2).

Yan etkileri: Allerjen immünoterapisi uygulanırken lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Lokal olarak enjeksiyon bölgesinde kabarıklık, kızarıklık, geniş ve ağrılı reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Sistemik reaksiyonlar da yaşamı tehdit edebilen anafilaktik reaksiyon ve şiddetli astım alevlenmeleridir. Ağır astımlı hastalar arasında immünoterapiye bağlı ölümler bildirilmiştir (1).

Bronşiyal termoplasti

Bronşiyal termoplasti maksimum medikal tedaviye rağmen semptomatik olan bir grup hasta için önerilmiş bir tedavi yaklaşımıdır. Havayollarına, üç kez bronkoskopi uygulaması sırasında, kontrollü ısı enerjisi verilmesi esasına dayanır ve amaç düz kas kitlesinin azaltılmasıdır. İşlemin ağır astım tedavisinde yer alması için, bağımsız randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (96, 97).

SEMPTOM GİDERİCİ İLAÇLAR

Hızlı etkili inhale beta2-agonistler

Astım alevlenmelerinde oluşan bronkospazmı gidermek ve egzersiz sırasında oluşacak bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. Ülkemizde bu gruba giren ilaçlardan salbutamol, terbutalin, ve aynı zamanda uzun etkili bir beta2-agonist olan formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnız-

ca inhale steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir (1).

Kullanımın sıklaşması astım kontrolünde kötüleşme anlamına gelir ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Alevlenme sırasında beta2-agoniste hızlı bir yanıt alınamaması da kısa süreli oral steroid gereksinimine işaret edebilir.

Yan etkileri: Oral beta2-agonistlere benzeyen yan etkiler görülebilir. Ancak oral beta2-agonistler hızlı etkili inhaler beta2-agonistlere kıyasla tremor ve taşikardi gibi yan etkilere daha fazla yol açar.

Sistemik steroidler

Sistemik steroidler ağır astım ataklarının tedavisinde yararlıdır. Alevlenmenin ilerlemesini önler, acil servise başvuru ve hastaneye yatış gereksinimini azaltır, erken atak nüksünü önler ve morbiditeyi azaltır. Akut astımdaki etkileri kullanıldıktan 4-6 saat sonra belirgin hale gelir. Oral tedavi tercih edilir (98). Tipik olarak kısa süreli oral steroid tedavisinde 40-60 mg/gün prednizolon 5-10 gün süreyle verilir (99). Semptomlar azalır, akciğer fonksiyonu hastanın en iyi kişisel değerine yaklaştığında oral steroidler azaltılarak kesilir ve tedaviye inhaler steroidle devam edilir (100). İntramüsküler enjeksiyonlar, kısa süreli oral steroid tedavisinden üstün değildir.

Yan etkileri: Kısa süreli yüksek doz sistemik tedavinin yan etkileri nadirdir. Bu yan etkiler; geri dönüşlü glukoz metabolizması bozuklukları, iştah artışı, sıvı retansiyonu, vücut ağırlığında artış, aydede yüz, psikolojik durum değişiklikleri, hipertansiyon, peptik ülser ve aseptik femur nekrozu olarak sayılabilir (1, 2).

Antikolinergik ilaçlar

Kısa etkili kullanılabilen tek antikolinergik inhaler ipratropiyum bromürün, astımlı hastada semptom giderici etkisi inhaler beta2-agonistler kadar güçlü değildir. Akut astım atağında inhaler beta2-agonistle birlikte inhaler ipratropiyum bromürün kullanılması, akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma oluşturmaktadır (101). Ülkemizde salbutamol ile kombine olarak ÖDİ formunda ya da tek ilaç olarak nebul solüsyonu olarak bulunmaktadır.

Yan etkileri: İpratropiyum inhalasyonu ağızda kuruluk ya da acı bir tat ve prostatizm yakınmaları oluşturabilir. Mukus sekresyonunu azalttığı yönünde net bir kanıt yoktur (102).

Teofilin

Astımda semptom giderici olarak kısa etkili teofilin veya aminofilin kullanılabilir (103). Teofilinin alevlenme tedavisinde oynadığı rol tartışmalıdır. Kısa etkili teofilin hızlı etkili beta2-agoniste ek bir bronkodilatör yarar sağlamazken, solunum dürtüsünün uyarılması ve diyafram kas yorulğunun giderilmesi açısından yararlı olabilir.

Yan etkileri: İstenmeyen etkilere yol açabileceği için yavaş salınımlı teofilin tedavisi almakta olan hastalara kısa etkili teofilin verilecekse plazma düzeyi ölçülmelidir (1).

Kısa etkili oral beta2-agonistleri

İnhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılması uygun olabilir; ancak istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Astımda hastaların başvurduğu tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) uygulamaları; akupunktur, homeopati, yoga, bitkisel ilaçlar, diyet, ayurveda, iyonlaştırıcılar, osteopati, kiropratik manipülasyon, speleoterapi (mağara tedavisi), biyorezonans ve ozon tedavisi olarak sayılabilir.

Nefes ve gevşeme teknikleri ile ilgili çalışmalarda pozitif etkiler bildirirse de, astımın klinik pratiğinde bu tekniklerin kullanımını ile ilgili güvenilir bir sonuç elde edilmemiştir (104).

Erişkin astımında diğer TAT uygulamalarında, etkinlikleriyle ilgili kanıt oluşturacak derecede araştırma mevcut değildir. TAT uygulayan terapistin psikoterapötik rolü önemli bir plasebo etkisi göstermektedir (1, 105).

Diyet takviyesi olarak D vitamininin, astım ataklarından koruyucu etkisi bazı gözleme dayalı çalışmalarda gösterilse de, klinik pratikte önerilmesi için süregelen klinik çalışmaların sonuçlanması beklenmektedir (106).

Yan etkileri: Akupunktura bağlı hepatit B, bilateral pnömotoraks ve yanıklar bildirilmiştir. Bazı bitkisel ilaçlar ise toksik alkaloidler içerdiklerinden farklı yan etki ve ilaç etkileşimine neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2006. Available from www.ginasthma.org Date last updated, 2007.
2. Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1:4-31.
3. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). NIH Publication No. 02-3659, 2002.
4. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993;48:233-8.
5. Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Modulite: a simple solution to a difficult problem. Respiration 2005;72:3-5.
6. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroiddependent asthmatics. Am Rev Respir Dis 1990;142:832-6.
7. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000;343:1054-63.
8. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. Am Rev Respir Dis 1992;145:890-9.
9. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
10. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-6.
11. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of longterm treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. Am Rev Respir Dis 1993;148:1252-7.
12. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. Respirology 2005;10:385-8.

13. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
14. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
15. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
16. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:531-8.
17. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1739-48.
18. Lee DK, Bates CE, Currie GP, et al. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:253-8.
19. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5:1068-74.
20. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
21. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
22. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27:1168-74.
23. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
24. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or openangle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
25. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
26. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-9.
27. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, et al. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342:776-8.
28. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, et al. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
29. Dicipinigitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:291-7.
30. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.
31. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
32. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55:478-83.
33. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11:1232-9.
34. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
35. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
36. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
37. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
38. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
39. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
40. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8-160.
41. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:368-75.
42. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-13.
43. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21:241-51.
44. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32:1076-80.
45. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin A, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol Immunopathol* 2001;29:185-90.
46. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
47. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
48. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-5.
49. Kesten S, Chapman KR, Broder I, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:622-5.
50. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:463-70.
51. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-6.

52. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994;97:29-37.
53. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
54. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007;370:22-7.
55. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
56. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
57. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
58. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
59. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
60. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
61. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
62. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
63. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
64. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
65. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
66. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is non-inferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
67. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
68. Kemp J, Armstrong L, Wan Y, et al. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:71-8.
69. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
70. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
71. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
72. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2754-60.
73. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92:256-63.
74. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
75. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(6):587-91.
76. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
77. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
78. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
79. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008;102:71-6.
80. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
81. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy* 2008;6:4.
82. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.
83. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
84. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:688-700.
85. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
86. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, et al. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59:761-8.
87. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
88. Guillemin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:535-45.
89. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059-65.
90. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.

91. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
92. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebocontrolled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
93. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, et al. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. *Auranofin Multicenter Drug Trial. J Allergy Clin Immunol* 1996;98:317-24.
94. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, et al. Auranofin in the Treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992;47:349-54.
95. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002987.
96. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:709-14.
97. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
98. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1:181-4.
99. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98:275-84.
100. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
101. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107:363-70.
102. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, et al. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49:545-8.
103. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334:1380-8.
104. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD001277.
105. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001002.
106. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:124-32.