

# TIẾP CẬN THỰC HÀNH XỬ TRÍ HEN NẶNG

Lê Khắc Bảo\*

## TÓM TẮT

Hen nặng chỉ chiếm 5 – 15% dân số bệnh nhân hen nhưng tiêu tốn đến 40% tổng chi phí điều trị. Hen nặng hay “kháng trị” là hen không đạt hoặc chỉ được kiểm soát với corticoid đường hít (ICS) liều cao kết hợp một thuốc kiểm soát khác kể cả corticoid đường uống (OCS), trong bối cảnh các bệnh đi kèm hen đã được nhận diện và xử trí hiệu quả. GINA 2016 đưa ra chiến lược điều trị hen đã được chứng minh là xử trí được đa số các ca hen trong cộng đồng tại tuyến y tế cơ sở. Tuy nhiên, chiến lược này chưa đủ để xử trí hen nặng. Hen nặng cần phải được xử trí tại tuyến y tế chuyên khoa theo cách tiếp cận cá thể hóa. Tiếp cận thực hành xử trí hen nặng khởi đầu bằng việc chẩn đoán xác định hen nặng bằng cách loại trừ các trường hợp hen “giả” và hen “khó trị”; kế tiếp là chẩn đoán kiểu hình cụ thể cho từng trường hợp hen nặng và điều trị cho từng kiểu hình với các thuốc đã được chứng minh là có hiệu quả tương ứng từng kiểu hình cụ thể.

*Từ khóa:* Hen nặng hoặc kháng trị (severe or refractory asthma), hen khó trị (difficult-to-treat asthma), bệnh giống hen (asthma-like diseases), kiểu hình hen (asthma phenotype), xử trí hen cá thể hóa (individualized asthma management).

## ABSTRACT:

### PRACTICAL APPROACH TO TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

Severe asthma represents only 5 – 15% patients with asthma but costs as much as 40% total treatment expenses. Severe or refractory asthma is defined by the asthma control which cannot be achieved or can be reached at high dose inhaled corticosteroids associated with another asthma controller including oral corticosteroids (OSC), under the condition that all asthma co-morbidities are identified and effectively managed. Treatment strategies for asthma recommended by GINA 2016 have been proved to be effective in management for most cases in the community at primary care healthcare settings. However, such strategies are not effective enough to cover severe asthma. Severe asthma should be managed at secondary care healthcare settings and requires individualized asthma approach. Clinical approach for severe asthma starts with the definitive diagnosis. The definitive diagnosis of severe asthma results from the exclusion of “asthma-like” diseases and “difficult-to-treat” asthma. The next step is to identify specific phenotypes for severe asthma. The final step is to individualize asthma management by

selecting the medications which are proved to be effective for those specific asthma phenotypes.

## MỘT SỐ ĐIỂM THEN CHỐT

Hen là một trong các bệnh mạn tính không lây có tần suất cao nhất trên thế giới. Đa số trường hợp là hen không nặng có thể kiểm soát được với các điều trị thông thường. Hồi quan hệ thống của Jacqueline O’ Toole và cs cho thấy tỷ lệ hen nặng chỉ chiếm 5 – 15% bệnh nhân hen.<sup>1</sup> Dù chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, hen nặng là nguyên nhân quan trọng làm hen không kiểm soát, hen vào cơn cấp, tử vong do hen và tác dụng phụ do điều trị.<sup>1</sup> Chi phí điều trị hen nặng cũng cao, chiếm đến 40% toàn bộ chi phí điều trị bệnh hen.<sup>2</sup>

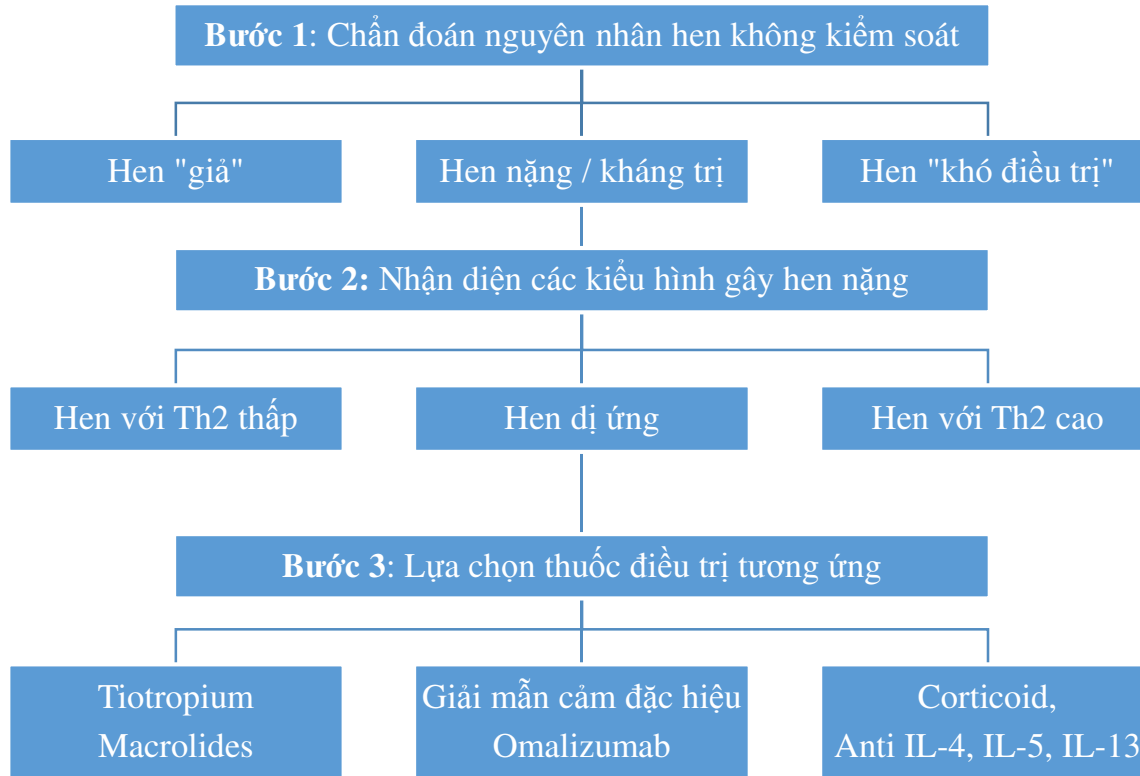
Hướng dẫn quốc tế của ERS/ATS (The European Respiratory Society /American Thoracic Society) năm 2014 định nghĩa hen “nặng” (severe) hay “kháng trị” (refractory) là hen không đạt được tình trạng kiểm soát hoặc chỉ đạt được tình trạng này với corticoid đường hít (ICS - inhaled corticosteroids) liều cao kết hợp một thuốc kiểm soát khác kể cả corticoid đường uống (OCS- oral corticosteroids), trong bối cảnh các bệnh đi kèm hen đã được nhận diện và xử trí hiệu quả.<sup>3</sup>

Định nghĩa này nhấn mạnh hai điểm then chốt:

**Điểm thứ nhất:** hen nặng phải được xác định thông qua liều lượng và loại thuốc cần thiết để kiểm soát hen.<sup>3</sup> Trước 2006, GINA (Global Initiative for Asthma) đã từng hướng dẫn chẩn đoán hen nặng dai dẳng (hen bậc 4) dựa trên mức độ nặng của triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân lúc đến khám và cho thuốc tùy theo bậc nặng ban đầu này.<sup>5</sup> Cách phân loại này đã được chứng minh là không phù hợp vì bệnh nhân hen với triệu chứng nặng có thể đáp ứng rất tốt với điều trị nhẹ nhàng trong khi đó bệnh nhân hen với triệu chứng nhẹ hơn có thể đáp ứng kém với điều trị mạnh hơn. Như thế, cần lưu ý là chẩn đoán hen nặng hay nhẹ là hồi cứu dựa trên lượng thuốc kiểm soát cần thiết để kiểm soát được hen chứ không dựa trên mức độ triệu chứng của bệnh nhân là nhiều hay ít.

**Điểm thứ hai:** Hen nặng phải được chẩn đoán sau khi loại trừ các trường hợp hen “giả” và hen “khó điều trị”.<sup>3</sup> Hen “giả” là thuật ngữ dùng để chỉ các trường hợp lâm sàng có biểu hiện triệu chứng

\*TS. BS. Giảng viên Bộ môn Nội – ĐHYD TPHCM,  
email: baolekhac@yahoo.com



Sơ đồ 1: Quy trình tiếp cận xử trí hen nặng

giống hen (ví dụ như COPD, suy tim, rối loạn chức năng dây thanh âm) và bị chẩn đoán nhầm là hen.<sup>3</sup> Hen “khó điều trị” dùng để chỉ các trường hợp hen không kiểm soát được do bệnh nhân không tuân thủ điều trị (nghĩa là, không chịu dùng thuốc kiểm soát hen hoặc dùng thuốc không đủ liều, bao gồm cả việc sử dụng dụng cụ hít sai kỹ thuật); do có bệnh đi kèm hen chưa chẩn đoán và điều trị (ví dụ, viêm mũi xoang dị ứng, ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, trào ngược dạ dày thực quản, trầm cảm, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [COPD]); do tiếp tục tiếp xúc với yếu tố thúc đẩy (ví dụ hút thuốc lá, tiếp xúc môi trường ô nhiễm).<sup>3</sup> Như thế, cần lưu ý “không kiểm soát hen” là điều kiện “cần” chứ không phải là điều kiện “đủ” để chẩn đoán hen nặng.

GINA đề cập chiến lược tiếp cận điều trị hen theo từng bước, lấy corticoid đường hít làm nền tảng điều trị.<sup>4</sup> Chiến lược điều trị này đã được chứng minh hiệu quả trong xử trí đa số hen trong cộng đồng tại tuyến y tế cơ sở với cấp độ chứng cứ cao nhất (loại A). Đối với hen nặng phải điều trị ở bước cao hơn, cụ thể là bước 4, bước 5, GINA khuyến cáo chuyển bệnh nhân lên tuyến chuyên khoa để được đánh giá và điều trị đầy đủ hơn.<sup>4</sup> Cơ sở cho khuyến cáo này xuất phát từ nhận định hen rất đa

dạng (heterogenous) với các cơ chế bệnh sinh phức tạp đặc biệt trong trường hợp hen nặng.<sup>4</sup>

Viêm mạn tính qua trung gian tế bào ái toan là cơ chế bệnh sinh chủ yếu nhưng không phải là duy nhất. ICS đơn độc có thể không đủ để ức chế mọi con đường gây viêm. Như thế, tiếp cận xử trí hen nặng không thể giống như cách tiếp cận xử trí hen không nặng – “một số vừa cho mọi cỡ” (one size fit all) mà phải là cách tiếp cận “đo ni đóng giày”. Kiểu tiếp cận như thế được gọi là “cá thể hóa xử trí hen” (individualized asthma management). Cá thể hóa xử trí hen bao gồm việc nhận diện các kiểu hình (phenotype) riêng biệt cho từng trường hợp hen nặng rồi lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp cho từng kiểu hình đó.

**TIẾP CẬN XỬ TRÍ HEN NẶNG**

Sơ đồ trên đây mô tả quy trình tiếp cận xử trí hen nặng (Sơ đồ 1)

**Bước 1. Chẩn đoán nguyên nhân hen không kiểm soát**

Hen nặng là một trong các nguyên nhân gây hen không kiểm soát. Tiếp cận thực hành xử trí hen nặng vì thế khởi đầu bằng nhận diện tình trạng không kiểm soát hen và tiếp nối bằng chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân gây hen không kiểm soát.

Hen không kiểm soát có thể được nhận diện trên lâm sàng nhờ áp dụng tiêu chuẩn kiểm soát hen theo GINA gồm: triệu chứng ban ngày  $\geq 2$  lần/tuần, dùng thuốc giảm triệu chứng  $\geq 2$  lần/tuần, triệu chứng về đêm  $\geq 1$  lần/tuần và có giới hạn vận động thể lực do hen.<sup>4</sup> Bệnh nhân có xu hướng đánh giá mức kiểm soát hen tốt hơn thực tế<sup>6</sup> vì thế bác sỹ nên kiểm tra đủ bốn tiêu chí kiểm soát hen hơn là chỉ hỏi duy nhất một câu: “Hen của ông bà có kiểm soát không?”

#### *Hen không kiểm soát có thể do các nguyên nhân sau:*

- Chẩn đoán xác định hen chưa đúng hay còn gọi là hen “giả”. Nhiều bệnh khác hen thể hiện triệu chứng giống như hen ví dụ: viêm mũi xoang mạn, suy tim, COPD, trào ngược dạ dày thực quản, dị vật đường thở, lao phế quản. Điểm then chốt trong chẩn đoán phân biệt hen với các bệnh có triệu chứng giống như hen là đặc tính biến thiên của triệu chứng lâm sàng (ho, khó thở, khò khè, nặng ngực) và chức năng hô hấp (tắc nghẽn luồng khí thở ra) theo thời gian, không gian và yếu tố tiếp xúc thể hiện rất rõ trong hen.<sup>4</sup> Theo dõi diễn tiến triệu chứng lâm sàng, chức năng hô hấp theo thời gian là chìa khóa chẩn đoán.

- Điều trị kiểm soát hen chưa phù hợp gồm chưa điều trị kiểm soát hen, hoặc đã điều trị kiểm soát hen nhưng bệnh nhân không tuân thủ điều trị, bệnh nhân sử dụng dụng cụ xịt hút sai kỹ thuật. Đánh giá sự tuân trị của bệnh nhân kể cả kiểm tra trực tiếp kỹ thuật sử dụng bình xịt hút có thể giúp nhận diện nguyên nhân này. Xét nghiệm đo nồng độ NO trong hơi thở ra FeNO có thể giúp chẩn đoán liều corticoid chưa đủ do không tuân thủ điều trị.<sup>7</sup> Trên bệnh nhân đang điều trị kiểm soát hen có FeNO ở mức thấp, FeNO tăng lên trở lại có thể là chứng cứ cho thấy bệnh nhân có thể không tuân thủ điều trị ICS.

- Bệnh đi kèm hen không được chẩn đoán và điều trị là nguyên nhân quan trọng làm hen không kiểm soát.<sup>8</sup> Các bệnh đi kèm thường gặp trong hen bao gồm: viêm mũi xoang dị ứng và không dị ứng, trào ngược dạ dày thực quản, hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, rối loạn thần kinh tâm lý (trầm cảm, lo âu), nhiễm trùng hô hấp mạn tính, COPD, hội chứng giảm thông khí phế nang, rối loạn chức năng dây thanh âm, rối loạn nội tiết (cường giáp), béo phì.<sup>8</sup> Điểm then chốt giúp chẩn đoán là kiểm tra ngay sự hiện diện của bệnh đi kèm hen khi xử

trí một trường hợp hen mất kiểm soát.

- Tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Hút thuốc lá và tiếp xúc với dị ứng nguyên (mạt nhà, lông thú vật, phấn hoa) từ lâu đã được nhận diện là yếu tố nguy cơ gây hen.<sup>5</sup> Tuy nhiên việc khẳng định chắc chắn yếu tố nguy cơ gây hen là một thách thức trên lâm sàng, các trắc nghiệm lấy da chỉ khẳng định được bệnh nhân có mẫn cảm với dị nguyên nhưng không khẳng định dị nguyên đó là nguyên nhân gây ra hen.<sup>4</sup> Từ đó khuyến cáo phòng tránh yếu tố thúc đẩy ngoại trừ ngưng hút thuốc lá hiếm khi được đưa ra như là thành phần chính của điều trị do tính hiệu quả của can thiệp còn thấp.<sup>4</sup>

- Hen nặng. Bác sỹ chỉ nên kết luận hen nặng là nguyên nhân gây hen không kiểm soát với các điều kiện sau đây: khẳng định chẩn đoán hen là chính xác, kiểm tra lại chế độ điều trị hen và điều chỉnh lại nếu chưa phù hợp, đặc biệt là đảm bảo tuân thủ điều trị, chẩn đoán các bệnh đi kèm hen có thể có và điều chỉnh nếu được, xác nhận liều lượng điều trị kiểm soát hen là ICS liều cao kèm 1 thuốc kiểm soát khác có thể cần dùng corticoid toàn thân mới có thể hoặc là vẫn chưa thể kiểm soát hen.<sup>3</sup>

#### **Bước 2. Nhận diện các kiểu hình gây hen nặng**

Nhận diện các kiểu hình gây hen nặng được thực hiện với mục tiêu giúp chọn lựa thuốc điều trị có hiệu quả đối với kiểu hình đó.<sup>9</sup> Trước đây đã có các nghiên cứu thử tìm cách phân loại kiểu hình hen nặng trên lâm sàng thành: hen nặng khởi phát sớm với cơ địa dị ứng, hen nặng khởi phát muộn với sự hiện diện viêm qua trung gian tế bào ái toan kéo dài bất chấp điều trị corticoid đầy đủ, hen nặng khởi phát muộn không kiểm soát trên phụ nữ béo phì với viêm không qua trung gian tế bào ái toan.<sup>10</sup> Phân loại kiểu hình hen lâm sàng có ý nghĩa mô tả hơn là ứng dụng điều trị. Cơ chế bệnh sinh hen được hiểu rõ hơn trong thời gian gần đây, đã trở thành nền tảng cho việc phân loại kiểu hình hen theo cơ chế bệnh sinh (endotype), từ đó cho phép phát triển các loại thuốc trúng đích trong điều trị hen.<sup>9</sup>

Hiện nay, ba kiểu hình gây hen nặng có khả năng chẩn đoán và ứng dụng điều trị được trên lâm sàng gồm: hen Th2 cao, hen Th2 thấp và hen dị ứng.<sup>11</sup> Nghiên cứu chứng minh kiểu hình hen qua trung gian Th2 cao sẽ đáp ứng tốt với corticoid, anti IL-4, anti IL-5, anti IL-13 là các hóa chất trung gian nằm trên con đường sinh viêm qua Th2. Kiểu hình hen qua trung gian Th1 (nghĩa là, Th2 thấp) sẽ kém đáp ứng với corticoid, ngược lại, có thể đáp

ứng tốt với tiotropium và macrolides. Kiểu hình hen dị ứng có tăng IgE máu đơn thuần hay kết hợp với trắc nghiệm lây da dương tính có thể đáp ứng tốt với điều trị anti IgE và hoặc giải mẫn cảm đặc hiệu dưới da hay dưới lưỡi.<sup>11</sup> Các kiểu hình hen khác dựa trên cơ chế bệnh sinh (endotype) sẽ được lần lượt phát hiện thêm trong tương lai khi hiểu biết về cơ chế bệnh sinh hen rõ ràng hơn và có sẵn các thuốc điều trị tương ứng.

Áp dụng trên thực hành lâm sàng trong điều kiện Việt Nam có thể thực hiện một số xét nghiệm để chẩn đoán kiểu hình hen theo cơ chế bệnh sinh này.

- Chẩn đoán kiểu hình hen Th2 cao: đếm tế bào ái toan máu ngoại biên  $> 0,3 \cdot 10^9/L$  hay  $300 /\mu L$ , đếm tế bào ái toan trong đàm gây khạc  $> 3\%$ , đo phân suất NO trong hơi thở ra FeNO  $> 50$  ppb ở người lớn và  $> 35$  ppb ở trẻ em, đo nồng độ Periostin huyết tương.<sup>11</sup> Tuy nhiên cần lưu ý thận trọng khi giải thích kết quả trong điều kiện thực tế Việt Nam vì các điểm sau: tế bào ái toan máu ngoại biên có thể tăng do nhiễm ký sinh trùng; xét nghiệm đếm tế bào ái toan trong đàm gây khạc tuy không đòi hỏi đầu tư quá nhiều về trang thiết bị nhưng không được làm rộng rãi và bệnh nhân hen thường ho khan mà ít ho đàm, đo FeNO có thể thực hiện rất dễ dàng nhanh chóng nhưng Việt Nam chưa có trị số tham khảo trên quần thể lớn, xét nghiệm đo Periostin chưa được thực hiện tại Việt Nam.

- Chẩn đoán kiểu hình hen dị ứng: đo nồng độ IgE toàn phần  $> 30$  UI/L,<sup>11</sup> thực hiện trắc nghiệm lây da và đo nồng độ IgE đặc hiệu chống lại các dị nguyên đường khí thông thường.<sup>10</sup> Tại Việt Nam các xét nghiệm này hoàn toàn có thể thực hiện được một cách đơn giản, không quá đắt tiền.

- Chẩn đoán kiểu hình hen Th2 thấp được khẳng định thông qua các trị số tế bào ái toan trong máu, trong đàm gây khạc đều thấp, FeNO hơi thở ra thấp.

### Bước 3. Lựa chọn thuốc điều trị tương ứng

Một số thuốc điều trị hen mới đã ra đời trong thời gian gần đây và được cơ quan quản lý dược phẩm chấp nhận đưa vào điều trị hen, đặc biệt là hen nặng. Đa số các thuốc mới này đều đắt tiền làm hạn chế khả năng ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng.

**Tiotropium 5  $\mu g$ / ngày** có chỉ định cho trường hợp hen nặng chưa đáp ứng với điều trị ICS/LABA liều vừa và cao.<sup>4</sup> Về lý thuyết tiotropium sẽ có hiệu quả tốt hơn cho kiểu hình hen nặng Th2 thấp.<sup>11</sup> Kết

quả thử nghiệm lâm sàng cho thấy Tiotropium có hiệu quả trên hen chưa kiểm soát với ICS/LABA liều cao độc lập với các yếu tố giới, tuổi, BMI, thời gian mắc hen, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng kiểm soát hen và đợt cấp phải nhập viện trước đó, nhu cầu dùng corticoid toàn thân, số lượng tế bào ái toan trong máu, nồng độ IgE máu, cơ địa dị ứng, đáp ứng test giãn phế quản và cả trị số FEV1 sau trắc nghiệm giãn phế quản.<sup>12</sup> Trên thực hành lâm sàng, chúng tôi không chỉ định Tiotropium đại trà cho tất cả bệnh nhân hen mà chọn lựa cho trường hợp hen nặng có tắc nghẽn luồng khí nặng cố định do tiotropium có khả năng dẫn phế quản mạnh; cho trường hợp hen nặng có ứ khí phế nang được đánh giá qua phế thân ký với thể tích phổi (bao gồm thể tích khí cặn và tổng dung lượng phổi), những trường hợp này chúng tôi ghi nhận bệnh nhân cải thiện triệu chứng khó thở tốt hơn hẳn; chúng tôi cũng chỉ định tiotropium cho trường hợp hen nặng có bóng dáng của COPD như là hen đã hay đang hút thuốc lá, hen khởi phát sau 40 tuổi, chức năng phổi đáp ứng kém với trắc nghiệm giãn phế quản và phục hồi kém với điều trị thông thường.

**Omalizumab** liều lượng thay đổi tùy theo nồng độ IgE máu có chỉ định cho trường hợp hen nặng dị ứng với IgE toàn phần  $> 30$  UI/L chưa đáp ứng với điều trị ICS/LABA liều cao.<sup>13</sup> Omalizumab được ưu tiên chọn lựa cho kiểu hình hen dị ứng tăng IgE máu. Thời gian, liều lượng và chỉ số đánh giá hiệu quả điều trị là những điểm cần nghiên cứu thêm về thuốc này.<sup>13</sup> Omalizumab đã có mặt tại thị trường Việt Nam, nhưng vì giá cả của thuốc quá cao nên rất nhiều bệnh nhân hen nặng chưa thể tiếp cận được và do đó kinh nghiệm điều trị thực tế của bác sỹ lâm sàng đối với thuốc này cũng còn hạn chế.

**Meprolizumab** (anti IL-5) cũng vừa được GINA 2016 đưa vào chỉ định điều trị hen nặng tăng tế bào ái toan không đáp ứng điều trị bước 4.<sup>4</sup> Hai anti IL-5 khác là Benralizumab và Reslizumab cũng đang được phát triển cho điều trị hen nặng.<sup>9</sup> Dupilumab (anti IL-4), Tralokinumab và Lebrikizumab (anti-IL 13) là những thuốc sẽ xuất hiện trong thời gian sắp tới. Các thuốc anti IL 4, 5, 13 này được chọn lựa trong kiểu hình hen nặng Th2 cao không đáp ứng đủ với ICS/LABA liều cao. Một số thuốc thuộc nhóm anti IL này đang được thử nghiệm lâm sàng pha 3 tại thị trường Việt Nam, và hi vọng sẽ được đưa ra thị trường trong thời gian tới.

## KẾT LUẬN

Hen nặng chiếm tỷ lệ nhỏ trong dân số bệnh nhân hen song lại là gánh nặng lớn trong điều trị hen. Hen nặng đặt ra nhiều thách thức trong vấn đề chẩn đoán và điều trị cho bác sỹ chuyên khoa hô hấp. Tiếp cận xử trí hen nặng trên thực hành lâm sàng tại Việt Nam hiện tại vẫn chú trọng đến chẩn đoán và xử trí các nguyên nhân gây hen không kiểm soát khác hen nặng như là hen “già”, hen “khó điều trị”. Tiếp cận xử trí hen nặng đúng nghĩa là cá thể hóa chẩn đoán kiểu hình và điều trị phù hợp theo kiểu hình hen nặng. Sự xuất hiện của các xét nghiệm mới tại Việt Nam như đếm tế bào ái toan trong đàm, đo nồng độ NO trong hơi thở ra (FeNO), định lượng nồng độ IgE toàn phần và đặc hiệu, trắc nghiệm lấy da xác định dị nguyên đã góp phần giải quyết chẩn đoán kiểu hình hen nặng. Tiotropium là một giải pháp tốt trong điều trị kết hợp trong hen nặng. Thuốc đối kháng IgE (Omalizumab), thuốc đối kháng IL 4, 5, 13 hứa hẹn giúp giải quyết tốt hen nặng theo kiểu hình tuy nhiên vẫn còn nhiều thách thức về mặt nguồn lực của bệnh nhân và kinh nghiệm điều trị thực tế của bác sỹ cần phải vượt qua trong thời gian tới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36 (3): p.425-48.
- Cheryl S. Hankin et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131 (2) supplement: pp. AB126.
- Kian Fan Chung et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014; 43: pp.343-373.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); pp.39.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2005. Available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); pp.75 – 116.
- Joaquin Sastre et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: a multinational survey of patients from Europe and Canada. *World Allergy Organization Journal*. 2016; pp 9:13.
- American Thoracic Society. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 184: pp 602–615.
- Louis-Philippe Boulet, Marie-Ève Boulay. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011. 5(3): pp.377–393.
- Ibrahim Sulaiman et al. Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2016; 40: pp. 52–68.
- D. Gibeon, K. F. Chung. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012. 42: pp. 678–692.
- Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine. 6th edition. Elsevier Sauder. 2016; Vol 1; pp 740 – 746.
- Kerstjens et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: pp.1198-207.
- Ching-Hsiung Lin, Shih-Lung Cheng. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10: pp.2369–2378.