



## Egzersize Bağlı Bronkospazm - 2 (Egzersize Bağlı Bronkospazm Tedavisi - Doping İlişkisi)

Burak Ekin DALBAYRAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### ÖZ

Egzersize bağlı bronkospazm tedavisinde ilk koşul etiyolojide yer alan faktörlerin bilinmesi ve bu faktörlere yönelik koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Medikal tedavide koruyucu ve kontrol edici ajanlar kullanılır, varsa altta yatan astım hastalığının kontrolü de önemlidir. Astım ve EBB tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların WADA (World Anti-Doping Agency) yasaklı listesinde bulunması, sporcu ve ekibi tarafından hastalık yönetiminin ve ilaç dışı koruyucu önlemlerin bilinmesini zorunlu kılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Egzersize bağlı bronkospazm, egzersize bağlı bronkokonstriksiyon, egzersiz, bronkodilatör, doping

## Exercise-Induced Bronchospasm - 2 (Treatment of Exercise-Induced Bronchospasm - Relation With Doping)

### ABSTRACT

First rule in the treatment of exercise-induced bronchospasm is to have enough knowledge about the etiological factors and to take protective measures against these factors. Protective and controlling agents are used in medical treatment and if present, effective control of underlying asthma is quite important. The majority of the drugs used in asthma and EIB treatment are existing in the WADA (World Anti-Doping Agency) prohibited drugs list. This situation makes it necessary to follow the up to date lists and direct the management of the disease accordingly, as well as knowing and taking the the effective non-drug measures.

**Key words:** Exercise-induced bronchospasm, exercise-induced bronchoconstriction, exercise, bronchodilator, doping

### GİRİŞ

#### Tedavi

Egzersize bağlı bronkospazm tedavisi ilaç dışı ve medikal tedavi olarak ikiye ayrılır:

#### İlaç dışı tedavi ve korunma:

- Isınma-soğuma
- Maske
- Nazal solunum

- Antrenmanlı/kondisyonlu olma
- Tetikleyicilerden kaçınma
- Beslenme önerileri (düşük tuzlu diyet, vitamin C, omega 3 y.a, likopen)

**Isınma:** Egzersiz ya da müsabaka öncesinde, maksimum kalp hızının (220-yaş) %60-80'i ile yapılan 10-15 dakikalık ısınma, bronş kan akımını artırarak bronkoprotektif etki gösterir. EBB'li hastaların %50'sinde refrakter dönem yaratarak bronkospazmın önüne geçilebilir.

Egzersiz öncesi ısınma+SABA (kısa etkili beta-2 agonist) kombinasyonu, tek başına ısınma veya tek başına SABA'ya göre bronkospazmın engellenmesinde daha etkili bulunmuştur.(1) Egzersiz veya müsabaka sonrasında yapılacak 10-15 dakikalık soğuma ile de bronkospazmdan korunma sağlanabilir.

**Maske ve nazal solunum:** Maske kullanımı, EBB'de önerilen koruyucu önlemlerden biridir. Maske, ekspiryum havasındaki sıcak ve nemli havayı koruyarak bir sonraki inspiryum havasının daha kaliteli olmasını sağlamaktadır. Bir çalışmada maske (heatexchanger mask) kullanımı, EBB'yi önlemede albuterol (salbutamol) kadar etkili bulunmuştur. (2)

Nazal solunum da maske ile benzer etki yaparak EBB önlemede kullanılan yöntemlerden biridir ve teşvik edilmelidir. (3) Ancak şiddetli egzersizde kişinin nazal solunumu devam ettirmesi çoğu zaman mümkün değildir. Ayrıca bazı kişilerde üst solunum yolları da duyarlıdır ve bu kişilerde sık nazal solunum; burun akıntısına, öksürüğe, nazal dolgunluğa neden olabilir.

**Antrenman/kondisyon:** Bu konuda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda düzenli egzersiz ve antrenmanın bronkospazm eşik değerini

yükselttiği (koruyucu etkisinin olduğu) belirtilirken; (4) birçok çalışmada kondisyonlu olmanın, bronkospazmdan korunmada anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. (5)

**Tetikleyicilerden kaçınma:** Korunmada en etkili yollardan biri de bronkospazmı tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır. Kuru-soğuk hava, allerjenler, havayolu iritanları EBB için en önemli tetikleyicileri oluşturmaktadır. Bu durumların varlığında egzersizden kaçınılması veya gerekli önlemlerin alınması gerekir. Ayrıca EBB riskini artırdığı bilinen NSAID ve beta blokör ajanların da egzersiz dönemlerinde alınmaması, solunum yolu enfeksiyonu dönemlerinde yoğun egzersizden kaçınılması önerilebilir.

**Beslenme önerileri:** EBB'de diyetin etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Düşük tuzlu diyet, balık yağı (omega-3 poliansature yağ asidi) desteği, oral likopen ve askorbik asitin (1500 mg/gün) EBB ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. (6-10) Hepsinin de EBB'de koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir; ancak bu çalışmaların tamamının belli kısıtlılıkları olup bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. (11)

### **Egzersiz Bağı Bronkospazmda İlaç Tedavisi:**

EBB'de medikal tedavide kullanılan ajanlardan başlıcaları şunlardır:

- Kısa etkili beta-2 agonistler (SABA)
- Mast hücre stabilizatörleri (MCSA)
- İn hale kortikosteroidler (ICS)
- Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)
- Uzun etkili beta agonistler (LABA)

**Kısa etkili beta-2 agonistler (SABA):** (Salbutamol [albuterol], terbutalin)

Kısa etkili olmaları ve potent bronkodilatör etkileri nedeniyle EBB'de koruyucu amaçla kullanılan, genelde ilk sırada tercih edilen ilaçlardır. Selektif olarak havayolu düz kasındaki beta-2 adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatör etki yaparlar. Akut semptomları yatıştırmada en etkili ilaç grubudur (SABA > MCSA >antikolinerjik ajanlar). (11) Bu ilaçların etkileri 5 dakika içinde başlar, 15 dakika içinde en yüksek'e ulaşır ve genelde 3-6 saat boyunca devam eder. Yaygın olarak egzersizden 15 dakika önce veya semptom sırasında akut semptomları yatıştırmak amacıyla 2 puff (200mcg) şeklinde uygulanır.

Bu ilaçların kullanımını kısıtlayan ve dikkat edilmesi gereken en önemli özellikleri ise tolerans gelişimidir. Tolerans gelişiminin (taşıflaksi), düz kas ve mast hücrelerindeki beta-2 reseptör desensitizasyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir. (11) Bu nedenle SABA grubu ilaçların sadece aralıklı kullanılması; günlük ya da daha sık kullanım ihtiyacı olduğu durumlarda, mutlaka yanına ICS veya LTRA gibi kontrol grubu ilacın eklenmesi önerilmektedir. (11)

**Mast hücre stabilize edici ajanlar (MCSA): (Sodyum kromolin, nedokromil sodyum)**

Mast hücre degranülasyonunu ve mast hücresinden mediatör salınımını (özellikle PG D<sub>2</sub>) inhibe ederek etki gösterirler. Bronkodilatör etkilerini indirek olarak gösterirler. Daha önce bahsedildiği gibi EBB'de akut bronkospazm durumunda antikolinerjik ajanlardan daha etkilidir, ancak SABA kadar etkili değildir (SABA > MCSA > antikolinerjik ajanlar). SABA ve MCSA grubu ilaçların birbiriyle kombine edilmesinin ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir. (11)

Sodyum kromolin 20-40 mg, nedokromil sodyum 4 mg dozlarda egzersizden 5-10

dakika önce inhalasyon yoluyla uygulanır. Nedokromil ve kromolin arasında etki açısından ciddi fark yoktur. Erken ve geç astım yanıtını önledikleri gösterilmiştir. SABA'ların aksine günlük kullanımda tolerans gelişimi yoktur. MCSA grubu ilaçların EBB'li hastaların %50'sinde istenen bronkoprotektif etkiyi gösterdikleri bildirilmiştir. (12)

### ***Inhale***

***kortikosteroidler/glukokortikoidler (ICS): (budesonid, flutikazon, siklesonid, beklometazon)***

Egzersiz bağlı bronkospazm patofizyolojisinde havayolu inflamasyonu hastalığın önemli bir bileşenidir. Tedavide yer alan ilaçlar içinde anti-inflamatuar etkisi en kuvvetli olan ilaçlardır. Yan etkileri; oral candidiazis, disfoni, öksürük, sekonder pnömoniler ve daha nadir olarak glukokortikoidlerin sistemik kullanımında görülen osteoporoz, hipotalamik-pituiter-adrenal aks baskılanması, çocukta azalmış büyüme hızı gibi klinik durumlardır.

Kortikosteroid grubu ilaçlar, inhalasyon yoluyla alındıktan sonra havayolu epitel hücre membranından difüzyon yoluyla geçerek sitoplazmadaki glukokortikoid reseptörleri ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda oluşan glukokortikoid-reseptör kompleksi çekirdek membranından geçer ve gen transkripsiyonunu etkileyerek protein sentezini değiştirir. Ayrıca havayolundaki inflamasyonda görev alan hücreleri de (makrofaj, eozinofil, mast hücresi, lenfosit, dendritik hücre) etkileyerek mediatör üretimini baskıladığına, bu sayede inflamasyon ve aşırı duyarlılığı azalttığına inanılmaktadır. (13-15)

ICS grubu ilaçlar günlük olarak tek veya tekrarlayan dozlarda, hastalığı kontrol altına alma amacıyla kullanılır. En iyi etkiyi görebilmek için 4 hafta

kullanılmalıdır ve bu etkisi doz bağımlıdır. (16,17) ICS grubu ilaçların egzersizin hemen öncesinde kullanılmasının yararı gösterilememiştir. Bazal FEV1 (zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde dışarı atılan havanın hacmi) değeri düşük (beklenen değerin %70'inden düşük) olan EBB'li hastalarda ICS, başlangıç tedavisi olarak tercih edilmelidir. (18) EBB tanılı elit sporcularda ICS grubu ilaçların, eşlik eden astımı olanlarda, olmayanlara göre koruyucu etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. (19)

İnhale kortikosteroidler, diğer ilaçlarla kombine edilebilir. Beraber kullanıldıklarında SABA grubu ilaçlara karşı gelişen toleransı azalttığına yönelik bulgu yoktur. SABA/MCSA altında semptomatik seyreden veya SABA grubu ilaca günlük veya daha sık ihtiyaç duyan hastalarda tedaviye ICS eklenmelidir. (11) Diğer ilaçların yanına eklendiği durumlarda, ilaç yeterli süre kullanıldıktan ve klinik tablonun kontrolü sağlandıktan sonra ICS kullanımı kademeli olarak azaltılabilir. (11)

### ***Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA): (Montelukast, zafirlukast)***

EBB tedavisinde hem koruyucu hem de kontrol edici ilaç grubudur. LTRA, proinflamatuvar ve potent bronkokonstriktör mediatörler olan sisteinil lökotrienlerin, CysLT1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder. (20)

LTRA grubu ilaçlar oral olarak kullanılmaktadır. Egzersizden 2 saat önce alınırsa bronkospazmdan koruyucu etki göstermekte, etkileri oral tek doz sonrası 24 saate kadar sürmektedir. Bu yüzden gün boyu egzersiz planlanan kişilerde kullanılabilir. (21) Koruyucu tedavide SABA grubu ilaçlar kadar etkili bulunmamıştır. (22) Günlük alımda tolerans gelişimi bildirilmemiştir.(23)

Kontrol grubu ilaç olarak öne çıkan ajanlar olan ICS veya LTRA arasında seçim için net bir öneri yoktur ve hasta bazında karar verilmelidir. (11) ICS daha potent bir anti-inflamatuvar ajan olarak görülse de, özellikle astımlı olmayan kişilerde daha da önce belirtildiği gibi, etkisi sınırlı olabilmektedir. Buna ek olarak bazal spirometride ciddi obstrüksiyon bulgusu olması (kontROLSüz astım gösterebilir) durumunda kılavuzlar başlangıç tedavisi olarak inhale kortikosteroidleri önermektedir. (11, 24)

### ***Diğer ajanlar (uzun etkili beta agonistler [LABA], antikolinergik ajanlar, antihistaminikler):***

Antikolinergik ilaçlar, astım ve KOAH gibi obstrüktif karakterdeki hastalıklarda sıklıkla kullanılsa da EBB'deki yeri tartışmalı, yeterli bilimsel kanıttan yoksun ve etkisi sınırlıdır. (12) İpratropium, egzersiz öncesi profilaktik amaçla kullanılabilse de daha önce belirtildiği gibi etkisi SABA ve MCSA'nın gerisindedir. (SABA > MCSA > antikolinergik ajanlar)

Uzun etkili beta-agonistler (LABA), SABA gibi koruyucu ve semptom giderici olarak etkin olsa da günlük kullanımda etkisi tolerans gelişimine bağlı giderek azalmaktadır. (25,26) Bir alışmada LABA'nın, EBB tedavisinde haftada en fazla 3 kez kullanılabileceği belirtilmiştir. (27) Ancak astım tedavisinde yanına ICS eklenmeksizin monoterapi ajanı olarak LABA kullanımının, artmış morbiditeve mortalite ile ilişkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle; EBB'de de LABA monoterapisine ciddi şüpheyle yaklaşılmaktadır. (28) Literatürde LABA monoterapisini araştıran yeterli çalışma olmayıp olası yan etkiler, tolerans gelişimi ve tek başına kullanımdaki şüpheler göz önüne alındığında Amerikan Toraks

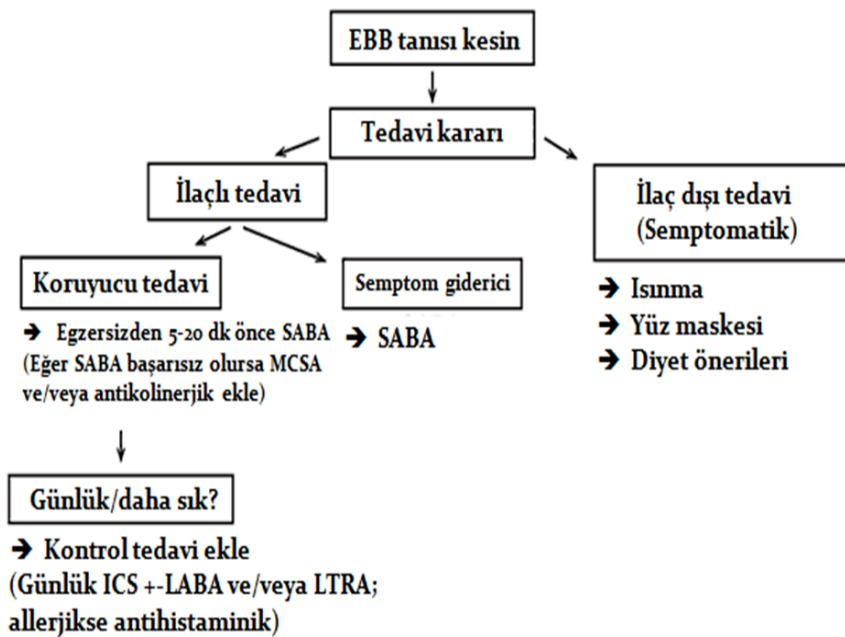
Derneği'nce EBB tedavisinde LABA monoterapisi önerilmemektedir. (11)

Antihistaminik kullanımı, sadece kişide gösterilmiş alerji varsa ve SABA kullanımına günlük veya daha fazla ihtiyaç duyuluyorsa kombinasyon tedavisi şeklinde önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak veya allerjik olmayan kişilerde kullanımı önerilmemektedir. (11)

2013'te yayımlanan 'Amerikan Toraks Derneği Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyon Kılavuzu'nda (11) yüksek kanıt düzeyi olan öneriler şunlardır:

- Kısa etkili beta-2 agonistlerin (SABA) başlangıç tedavisi olarak egzersizin 15 dakika öncesinde uygulanabilir; ancak kullanımının sık ve çabuk tolerans gelişimi nedeniyle aralıklı olmalıdır
- Günlük veya daha sık SABA ihtiyacı olan kişilerde egzersiz öncesi mast hücre stabilizatör ajanların (MCSA) kullanılabilir

- Astım kontrolü iyi olmayanlarda (bazal FEV<sub>1</sub> >%70) başlangıç tedavisi olarak, diğer hastalarda başlangıçta koruyucu tedaviler (SABA, MCSA) ile başlanıp kontrol sağlanamaması veya günlük ya da daha sık SABA ihtiyacı olması durumunda; yanlarına günlük inhale kortikosteroid (ICS) eklenebilir
- Lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) koruyucu tedavi denenip başarısız olması durumunda - veya günlük ya da daha sık SABA ihtiyacı olması durumunda - tedaviye eklenebilir
- Uzun etkili beta agonistlerinin tek başına verilmemesi
- Egzersiz/yarışma öncesi ısınmanın refrakter dönem oluşturarak EBB'den koruyucu etkisi göstermesi nedeniyle ihmal edilmemesi



**şekil-1.** Egzersize Bağlı Bronkospazmda tedavi (SABA: Kısa etkili beta-2 agonistler; MCSA: Mast hücre stabilizatör ajanlar; ICS: İnhale kortikosteroidler; LABA: uzun etkili beta agonistler; LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri)

Antikolinergik kullanımı, antihistaminik kullanımı, diyetle ilgili öneriler, koruyucu maske kullanımı ise kılavuzda yer alan, yeterli kanıt düzeyine sahip olmayan önerilerdir. (11)

Egzersize bağlı bronkospazmda kabul gören tedavi şeması Şekil 1'deki gibidir. (11)

### **Egzersize Bağlı Bronkospazm ve Doping**

EBB'de kullanılan standart tedavilerin çoğu, WADA'nın (World-Anti Doping Agency) güncel yasaklı madde listesindedir; sporcular ve birlikte çalıştıkları sağlık ekiplerinin bu kısıtlılıklara dikkat etmeleri gerekmektedir. Örneğin salbutamol (albuterol), salmeterol ve formeterol hariç tüm beta agonistlerin kullanımı kesin olarak yasaklanmıştır. Clenbuterol gibi bazı beta-2 agonistlerin, performans artırıcı etkisinin olduğu gösterilmiş ve müsabaka içinde ve/veya dışında kullanımı yasaklanmıştır.

2010'dan bu yana salbutamol (albuterol) ve salmeterol için tedavi amaçlı kullanım istisnası (TAKİ) gerekmemektedir. (11) 2013'ten bu yana ise formeterol inhalasyon tedavisi için 24 saatte en fazla 54 mg'a kadar ulaşan dozlara izin verilmiştir ve bu doz aralığı için TAKİ ihtiyacı duyulmamaktadır. Salbutamol için tedavi edici amaçla kullanımda maksimum doz 24 saatte 1600 mg olarak belirlenmiştir. (29) İdrarda salbutamol konsantrasyonu 1000 ng/ml'den yüksek bulunursa sporcu ceza alma riskiyle karşı karşıya kalır. Tüm beta-2 agonistlerin oral ve intravenöz formları yasaklanmıştır. Tüm glukokortikoidler (kortikosteroidler) oral, intravenöz ve intramuskuler formlarda yasaklanmıştır.

İnhale kortikosteroidler (ICS) ve oral/inhale lökotrien reseptör antagonistlerine (LTRA) izin verilmiştir.

Yine mast hücre stabilizatör ajanlar (MCSA) ve muskarinik reseptör antagonistleri (antikolinergikler) yasaklı madde kapsamında değildir. Bu maddelerin hiçbirisi, astımlı olmayan kişide performans artışına neden olmamaktadır; dolayısıyla TAKİ gerektirmez. (30)

### **SONUÇ**

Egzersize bağlı bronkospazm tedavisinde koruyucu önlemler ve ilaç dışı tedavilerin önemi unutulmamalı; başlangıç tedavisi olarak altta yatan kontrolsüz astım hastalığı yoksa medikal tedaviye egzersizin hemen öncesinde kısa etkili beta-2 agonist tercihi ile başlanmalıdır. Hastalığın kontrol altına alınabilmesi için inhale kortikosteroidler ilk tercih olarak uygulanmalıdır. EBB tedavisinde kullanılan birçok ilacın WADA yasaklı madde listesinde yer aldığı ve bazı durumlarda kısıtlı kullanım izni olduğu bilinmelidir. Sporcu, antrenör ve sağlık ekibi her yıl güncellenen WADA listelerini ve ilaç kullanım koşullarını yakından izlemelidir.

### **KAYNAKLAR**

1. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrornde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, Weiler JM, Cheek FM, Wilson KC, Anderson SD; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 May 1;187(9):1016-27.
2. Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006;129:1188-93.
3. Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM et al. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:65-73
4. Fitch KD, Blitvich JD, Morton AR. The effect of running training on exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1986;7:90-4.

5. Welsh L, Kemp JG, Roberts RG. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. *Sports Med* 2005;35(2):127-41.
6. Mickleborough TD, Lindley MR. Diet and exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2006;130:623-4, author reply 624.
7. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med* 2007;101:1770-8.
8. Gotshall RW, Mickleborough TD, Cordain L. Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1815-9.
9. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006;129:39-49.
10. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000;55:1184-9.
11. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016.
12. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002307.
13. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003;139:359-70.
14. Yudit MR, Cidlowski JA. The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene. *Mol Endocrinol* 2002;16:1719-26.
15. Barnes PJ. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:70-6.
16. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 2005;35:565-74.
17. Subbarao P, Duong M, Adelroth E, Otis J, Obminski G, Inman M, Pedersen S, O'Byrne PM. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1008-13.
18. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, O'Hehir RE. *Middleton's Allergy Principles and Practice 8th Edition* 2014;1:1042-56.
19. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000;67:417-25.
20. Finnerty J, Wood-Baker R, Thompson H, et al. Role of leukotrienes in exercise induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-9.
21. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, Loeys T, Dass SB, Reiss TF. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:98-104.
22. Raissy HH, Harkins M, Kelly F, Kelly HW. Pretreatment with albuterol versus montelukast for exercise-induced bronchospasm in children. *Pharmacotherapy*. 2008;28(3):287-94.
23. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley GJ, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: a randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
24. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94-S138.
25. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994;88:363-8.
26. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99:655-9.
27. Davis BE, Reid JK, Cockcroft DW. Formoterol thrice weekly does not result in the development of tolerance to bronchoprotection. *Can Respir J* 2003;10:23-6.
28. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
29. Schweizer C, Saugy M, Kamber M. Doping test reveals high concentrations of salbutamol in a Swiss track and field athlete. *Clin J Sport Med* 2004;14:312-5.
30. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Montelukast has no ergogenic effect on cycle ergometry in cold temperature. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1847-51.