

Astımlı Çocuklarda Lökotrien Reseptör Antagonisti ile İn hale Kortikosteroid Etkinliğinin Karşılaştırılması

Özlem BOSTAN GAYRET*, Sedat ÖKTEM**, Ayşe Gülnur TOKUÇ***

Astımlı Çocuklarda Lökotrien Reseptör Antagonisti ile İn hale Kortikosteroid Etkinliğinin Karşılaştırılması

Amaç: Çocukluk çağı astım tedavisinde lökotrien antagonisti ile inhale kortikosteroidler kullanılmaktadır. Çalışma, astım tanısı almış çocuklarda lökotrien reseptör antagonisti ile inhale kortikosteroid tedavisinin etkinliğini karşılaştırmak için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 6-14 yaş grubunda astım tanısı alan 62 hasta dâhil edildi. Hastalar ardışık iki gruba ayrılarak birinci gruba montelukast gece yatmadan önce 5 mg, ikinci gruba inhale kortikosteroid (budesonide) 400 mcg/gün 2 doza bölünerek verildi. Hastalar 6 ay süreyle takip edildi. Değerlendirmede FEV1'deki değişiklikler birincil hedef alındı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı, gece uyanma, acile başvuru, okula devamsızlık değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre her iki grupta; FEV1 ortalamasında, kısa etkili β_2 agonist kullanımı, gece uyanma, acile başvuru ve okula devamsızlık açısından ileri düzeyde düzelmeye görüldü ($p=0,001$). Ancak, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Astımlı çocuklarda tek başına montelukast tedavisi; kolay uygulanabilir, güvenilir ve inhale kortikosteroidler kadar etkili bir seçenek olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Astım, montelukast, inhale kortikosteroid

Çocuk Dergisi 2018;18(1):24-28

The Comparison of the Effectiveness of Leukotriene Receptor Antagonists and Inhaled Corticosteroids in Children with Asthma

Objection: The leukotriene antagonists and inhaled corticosteroids are used in the treatment of childhood asthma. This study was conducted to compare the effectiveness of the leukotriene receptor antagonist and inhaled corticosteroid treatment in children diagnosed with asthma.

Material and Methods: Sixty - two patients diagnosed with asthma in the age group of 6-14 years were included in the study. Patients were consecutively divided into 2 groups, and the first group was given 5 mg of montelukast before sleep and the second group received 400 mcg/day of inhaled corticosteroid (budesonide) in two doses. The patients were followed up for 6 months. Primary target were changes in the FEV1. Furthermore, daily short-acting β_2 agonist use, night awakenings, admission to the emergency department, absenteeism at school were compared before and after the treatment.

Results: Significant improvement was observed in both groups during postoperative period when compared to the pre-treatment period in terms of the mean FEV1, short-acting β_2 agonist use, night awakenings, admission to the emergency department, and absenteeism at school ($p=0,001$). However, no statistical difference was determined between two groups.

Conclusion: It was determined that montelukast therapy alone in children with asthma is an easy-to-administer and safe option, which is as effective as inhaled corticosteroids.

Keywords: asthma, montelukast, inhaled steroid

J Child 2018;18(1):24-28

Alındığı tarih: 17.01.2018

Kabul tarihi: 21.03.2018

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği

**Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

***Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Bostan Gayret, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul
e-posta: drozlemgayret@gmail.com

GİRİŞ

Astım bronşial hiperreaktivite ve inflamasyona bağlı geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, kronik kompleks bir hastalıktır⁽¹⁾. Hastalığın

tablosunda solunum yollarının çeşitli uyaranlara karşı aşırı reaksiyonu, hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulgular yer almaktadır (2). Astım tedavisinde inhale steroidler, beta2 agonistler ve lökotrien antagonistleri bilinen tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüklerini araştıran çalışmalar mevcuttur (3,4). Lökotrien antagonistleri (LTA) uzun zamandır astım tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Lökotrienler bronş mukozasında eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerde sentezlenen ve astım patogeneğinde önemli rolleri olan mediyatörlerdir. Perinükleer membranda bulunan fosfolipidlerden yapılırlar. Sisteinil lökotrienler hava yollarında hiperreaktiviteyi arttıran önemli mediyatörlerdir. Astımlı hastaların hava yolları, histamin, metakolin, sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4 ve LTE4)'e karşı, normal kişilere nazaran 14-219 kere daha duyarlıdır (5). Bu nedenle astım tedavisinde lökotrien aktivitesinin selektif olarak engellenmesi üzerinde durulmuş ve buna yönelik ilaçların kullanılması hedeflenmiştir (6). Bunlar, astım patogeneğinde önemli rolleri olan lökotrienlerin etkilerini, reseptör ya da sentez aşamasında bloke ederek gösterirler (Antilökotrienlerin; persistan astımlı hastalarda semptomları, bronkodilatör gereksinimi azalttığı ve FEV1'de artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (7). İnhaler steroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bu nedenle her yaşta astımlı ilk yeğlenmesi önerilen tedavidir. İnhaler steroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acil başvurularını azaltır, yaşam kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bronş aşırı duyarlılığını düzeltir (8). Antilökotrienlerin astım tedavisinde steroidlere alternatif olduğu bildirilmektedir (9,10). Bu çalışmada, kontrol düzeyine göre kısmi kontrollü astım tanısı almış hastalarda, lökotrien reseptör antagonisti ve inhale kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 6-14 yaş arasındaki hastalardan yapılan muayene ve tetkikler sonucunda astım tanısı alan hastalar pros-

pektif olarak değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı öyküleri alındı, muayeneleri yapıldı. Çalışmaya kontrol düzeyine göre kısmi kontrollü astımı olan 62 hasta dâhil edildi (11). Kısmi kontrollü astımlı hastalar ardışık olarak iki gruba ayrılarak birinci gruba montelukast gece yatmadan önce 5 mg, ikinci gruba inhale kortikosteroid (budezonid) 400 mcg/gün 2 doza bölünerek verildi. Hastalar 6 ay süreyle aylık kontrollere çağrılarak takip edildi. Hastalar, tedavi öncesi ve sonrası günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı, aylık gece uyanma, acile başvuru, okula devamsızlık, egzersizle atak ve FEV1 değerleri ile karşılaştırıldı. Hastaların solunum fonksiyon testleri gün içinde herhangi bir saatte aynı kişi tarafından uygulandı. Çalışma için Lokal Etik Kurul Onayı alındı.

İstatistiksel analizler

GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, grupların yineleyen ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 62 kısmi kontrollü astımlı hastanın 31'i (%50) montelukast ile tedavi edilen grup (Grup 1), 31'i (%50) inhale kortikosteroid (Grup 2) ile tedavi edilen grup idi. Hastaların yaşları 6 ile 14 yaş arasında değişmekteydi.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, IgE, eozinofil oranları, deri prick testinde solunum allerjisi, tedavi öncesi, gece uyanma, acile başvuru, okula devamsızlık ve FEV1 açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 2'nin tedavi öncesi günlük kısa etkili β_2 agonist kullanımı ortalaması Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.032$) (Tablo 1).

Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre Grup 1 ve 2'nin FEV1 ortalamasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p = 0.0001$).

Tablo 1. Tedavi öncesi hastaların bulguları.

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş (Yıl)	7.65±2.08	7.69±2	0.926
Cinsiyet (E/K)	19/12	15/16	0.307
IgE düzeyi IU/ml	517.5±611.7	579.2±660.4	0.563
Eozinofil oranı %	5.3±3.3	5.6±3	0.728
Solunum allerjisi (%)	74.2	77.4	0.767
B2 kullanımı sıklığı (Günlük)	5.29±3.37	7.42±4.2	0.032
Gece uyanma sayısı (Ay)	3.42±0.5	3.58±0.5	0.21
Atak sayısı (Hafta)	3.42±0.5	3.58±0.5	0.21
Acile başvuru sayısı (Aylık)	4.1±4.59	4.19±4.27	0.932
Okula devamsızlık ortalaması (Aylık)	4.77±6.23	6.9±6.98	0.296

Grup 1: Montelukast ile tedavi edilenler,
Grup 2: İnhaled steroid ile tedavi edilenler

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomlarının karşılaştırılması.

		Grup 1	Grup 2	p
β2 Agonist Kullanımı	Tedavi Öncesi	5.29±3.37	7.42±4.2	0.032
	Tedavi Sonrası	1.03±3.04	0.13±0.5	0.108
	p	0.0001	0.0001	
Gece Uyanma/Ay	Tedavi Öncesi	3.42±0.5	3.58±0.5	0.21
	Tedavi Sonrası	0.35±0.8	0.06±0.25	0.058
	p	0.0001	0.0001	
Acile Başvuru	Tedavi Öncesi	4.1±4.59	4.19±4.27	0.932
	Tedavi Sonrası	0.42±0.85	0.45±0.81	0.879
	p	0.0001	0.0001	
Okula Devamsızlık	Tedavi Öncesi	4.77±6.23	6.9±6.98	0.296
	Tedavi Sonrası	0.57±1.2	0.19±0.68	0.215
	p	0.005	0.0001	

Grup 1: Montelukast ile tedavi edilenler,
Grup 2: İnhaled steroid ile tedavi edilenler

Grup 1 ve 2'nin tedavi sonrası FEV1 ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0.215) (Tablo 2).

Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre her iki grupta; kısa etkili β2 agonist kullanımı, gece uyanma, acile başvuru, okula devamsızlık açısından ileri düzeyde düzelleme görüldü (p>0.001). Ancak, bu veriler açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Astım hava yollarında birçok hücre ve mediatörün rol aldığı inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada çocukluk astımının yaygınlığı ve bu

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası FEV1 değerlerinin karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	P
FEV1	Tedavi öncesi	70.58±16.64	68.69±19.69	0.685
	Tedavi sonrası	96.19±20.69	103.97±20.22	0.14
	p	0.0001	0.0001	

Grup 1: Montelukast ile tedavi edilenler,
Grup 2: İnhaled steroid ile tedavi edilenler

nedenle hastaneye yatış oranları artmaktadır (12). Çocuklardaki astım tedavisinin klinik yararları dar terapötik indeks, uzun dönemde tolerabilite ve uygulama sıklığı ve/veya zorluğu nedeniyle sınırlıdır (13). Bu nedenle etkili, iyi tolere edilebilen, kolayca alınabilen tedaviler kronik astım tedavisinde avantajlar sağlayacaktır. Astım çocuklarda okul devamsızlığının en önemli nedenlerinden biridir ve çocukların akademik başarılarını ve sosyal iletişimlerini olumsuz yönde etkilemektedir (14). Astım acil servislere başvuru ve hastaneye yatışlarının önde gelen nedenlerindedir (15).

Lökötrienler astım patogeneğinde önemli mediatörlerdir. Mast hücresi, eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerden salınan lökötrienler; bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar (16). Lökötrienleri bloke eden, reseptör antagonistleri ve 5-lipooksijenaz inhibitörlerini inceleyen araştırmalar çocuklarda astım kontrolünde düzelleme olduğunu göstermiştir (13,17). Knorr ve ark.'nın (13) 2-5 yaş arası astımlı 689 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada, 12 hafta süreyle verilen 4 mg montelukastın plaseboya göre gündüz astım skorları, gece boyunca astım semptomları, astım semptomlarıyla geçen günlerin yüzdesi, β2 agonist veya oral kortikosteroid için gereksinim ve periferik kan eozinofili gibi birçok astım kontrol parametresinde anlamlı düzelleme sağladığı saptanmıştır. Çalışmamızda, 6-14 yaş arası astımlı çocuklarda 5 mg montelukast tedavisi ile gündüz astım semptomlarında, gece uyanmalarında, astım atağı nedeniyle acile başvurularında ve okula devamsızlık sayılarında anlamlı azalma olduğu ve bu sonuçların inhale kortikosteroidler ile elde edilen sonuçlara benzer olduğu bulundu. Karaman ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada, montelukastın inhale

steroidler ile karşılaştırmalı olarak çocukluk astımındaki klinik etkinliği, tolerabilitesi ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Sekiz-on dört yaş arası klinik olarak stabil 63 astımlı çocuk iki haftalık “run-in” dönemini takiben iki paralel grup olarak 12 hafta süre ile “inhale steroid” ya da “montelukast” grubuna dahil edilmişlerdir. Sonuçlarında, montelukastın hava yolu obstrüksiyonunda ve günlük semptom skorlarında düzelmeye, gece uyanmalarda, astım atağı oranında ve total günlük gereksinim duyulan β 2 agonist kullanımında azalmaya yol açtığı, bu etkinin inhale steroidleri ile elde edilen etkiye benzer olduğu saptanmıştır. Tedavi sonlandırılmasına neden olan herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu veriler doğrultusunda, montelukastın 8-14 yaş grubu hafif persistan astımlı çocuklarda iyi tolere edilebilen ve etkili bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da montelukast tedavisi ile gece uyanmalarda ve astım atak sayısında anlamlı azalma olduğu bulundu ve benzer sonuçlar inhale kortikosteroid tedavisi ile de elde edildi. Reiss ve ark.’nın ⁽¹⁹⁾ çok merkezli plasebo kontrollü çalışmasında, hastalara 3 ay boyunca montelukast ve plasebo uygulanmış, aktif tedavi alanlarda astım ataklarında % 31 azalma, semptomsuz gün sayısında % 37 artış saptanmıştır. Plaseboya kıyasla montelukast alımından 12-24 saat sonra PEF ölçümlerinde anlamlı artışlar görülmüştür. Plasebo grubundaki hastalara göre montelukast kullanan hastalarda gerektiğinde β 2 agonist kullanımında % 22’lik bir azalma bildirilmiştir. Çalışmamızda, hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası acile başvuru sıklığında anlamlı azalma saptanırken, her iki grup arasında tedavi sonrası acile başvuru sıklığı arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Jung ve ark.’nın ⁽²⁰⁾ yaptığı çalışmada 6-18 yaş arası 31 astımlı çocuğa uygulanan montelukast tedavisi ile spirometre kullanılarak ölçülen solunum fonksiyon testlerinde anlamlı düzelmeye olduğu saptanmıştır. Knoor ve ark.’nın ⁽¹⁷⁾ kronik astımlı 6-14 yaş arası 336 çocuk üzerinde 8 hafta süreyle yaptığı çok merkezli, çift kör, randomize çalışmada, montelukast plasebo ile karşılaştırılmış, total günlük gereksinim duyulan β 2 agonist kullanımındaki azalma, astım atağı sayısında azalma, sabah ölçülen PEF’de artış gibi parametrelerde montelukast plaseboya göre daha

anlamlı sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda, hem montelukast ile tedavi edilen grupta hem de inhale kortikosteroid ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası total günlük gereksinim duyulan β 2 agonist kullanımında anlamlı azalma saptanırken, her iki grup arasında tedavi sonrası β 2 agonist kullanımı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Astımlı 6-14 yaş arası çocuklarda 8 hafta süre ile yapılan çok merkezli randomize, çift kör bir çalışmada montelukast tedavisi ile FEV1 ve PEF değerlerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir ⁽²¹⁾. Muijsers ve ark.’nın ⁽²²⁾ 2-14 yaş arası astımlı çocuklarda 8 hafta süreli randomize, çift kör çalışmasında, montelukast tedavisi ile FEV1 değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Williams ve ark.’nın ⁽²³⁾ çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, 6-14 yaş arası kronik astımlı çocuk grubunda hem montelukast hem de inhale kortikosteroid tedavisi ile FEV1 değerlerinde yükselme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, hem montelukast hem de inhale kortikosteroid tedavisi sonrası FEV1 değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü.

Sonuç olarak, kısmi kontrollü astımı olan çocuklarda tek başına montelukast tedavisi inhale kortikosteroidler kadar etkili bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004;59:469-78. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
2. Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Çocukluk çağında acil serviste akut astım atağı ve tedavisi. *Güncel Pediatri* 2006;4:109-13.
3. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull.* 2000;56:1054-70. <https://doi.org/10.1258/0007142001903535>
4. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast / Beclomethasone study group. Ann Intern Med.* 1999;130:487-95. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00005>
5. Hay DWP. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction.

- Chest. 1997;111:35-45.
https://doi.org/10.1378/chest.111.2_Supplement.35S
6. Claesson HE, Dahlen SE. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs. *J Intern Med.* 1999;245:205-27.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00418.x>
 7. Şekerel BE, Kalaycı Ö. Çocukluk çağında kronik astma tedavisi. In: Kalyoncu A.F, editör. Bronş Astması ve Allerji Hastalıkları, 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:42-55.
 8. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431501>
 9. Busse WW, McGill KA, Horwitz RJ. Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:110-5.
 10. Amin N. Childhood asthma: management and prevention. In: Dozor AJ, editor. *Primary Pediatric Pulmonology.* New York: Futura Publishing Company, 2001;8:137-62.
 11. GINA Guideline 2018.
 12. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010;65:152-67.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x>
 13. Knorr B, Franchi L, Bisgaard M, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;180:48.
<https://doi.org/10.1542/peds.108.3.e48>
 14. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child.* 2000;82:112-5.
https://doi.org/10.1136/adc.82.suppl_2.ii2
 15. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report.* 2011;12:1-14.
 16. Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in asthma. *Ann Allergy.* 1994;72:272-8.
 17. Knorr B, Matz J, Berstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6-to-14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-7.
<https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1181>
 18. Karaman O, Sunneli L, Uzuner N, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol. (Madr)* 2004;32:21-7.
<https://doi.org/10.1157/13057766>
 19. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. 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.
<https://doi.org/10.1001/archinte.158.11.1213>
 20. Jung A, Kalicki B, Zuber J, Dadas E, Straz-Zebrowska E. Spirometry evaluation of montelukast treatment in children with bronchial asthma. *Pol Merkur Lekarski* 2002;12:92-4.
 21. Jarvis B, Markham A. Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. A review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000;59:891-928.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200059040-00015>
 22. Muijsers RB, Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Paediatr Drugs* 2002;4:123-39.
<https://doi.org/10.2165/00128072-200204020-00005>
 23. Willams B, Noonan G, Reiss F, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clinical and Experimental Allergy* 2001;31:845-54.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01085.x>