

Anti-leucotriènes (3): leur place dans le traitement de l'asthme

A. MAGNAN, D. VERVLOET

RÉSUMÉ

Dans cet article, nous faisons le point sur les études récentes menées sur les anti-leucotriènes inhibiteurs du récepteur cys LT1, dans le cadre de tests de provocation spécifique et dans le traitement de fond de l'asthme chronique. Les anti-leucotriènes représentent une classe originale d'anti-inflammatoires. Sur les tests de stimulation spécifique et sur les tests d'exercice, ils inhibent la chute du VEMS, tant à la phase précoce qu'à la phase retardée. Dans l'asthme chronique, ils ont montré leur efficacité dans de nombreuses études en double aveugle contre placebo, chez les sujets présentant un asthme persistant léger à modéré, adultes ou enfants. Ils induisent une diminution des scores symptomatique, de la consommation de bêta-2 mimétiques, et une amélioration du débit expiratoire de pointe et du VEMS. Les anti-leucotriènes prennent donc place dans la prévention de l'asthme à l'exercice et dans le traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré de l'enfant et de l'adulte. Dans cette indication, ils doivent être associés à un stéroïde inhalé.

MOTS-CLÉS: Asthme. – Anti-leucotriènes. – Leucotriènes. – Essais thérapeutiques.

SUMMARY

Antileukotrienes (3): their place in the treatment of asthma. – In this article, the authors review the recent studies on antileukotriene cys LT1 receptor inhibitors, in the context of specific provocation tests and in the maintenance treatment of chronic asthma. Antileukotrienes represent an original class of anti-inflammatory drugs. On specific stimulation tests and exercise tests, they inhibit the fall in FEV₁, both at the early phase and at the delayed phase. Their efficacy in chronic asthma has been demonstrated by numerous double-blind placebo-controlled studies, in adults or children with mild-to-moderate persistent asthma. They induce a reduction of the symptom score, beta-2 mimetic consumption, and improvement of peak expiratory flow rate and FEV₁. Antileukotrienes therefore have a place in the prevention of exercise-induced asthma and in the maintenance treatment of mild-to-moderate persistent asthma in children and adults. In this indication, they must be coprescribed with inhaled steroids.

KEY-WORDS: Asthma. – Anti-leukotrienes. – Leukotrienes. – Therapeutic trials.

INTRODUCTION

Après avoir exposé dans deux articles précédents ce qu'étaient les leucotriènes [1] et quel était leur rôle dans l'asthme et la rhinite [2], nous allons voir ici quelle est leur efficacité clinique. Nous nous limiterons à la seule classe d'anti-leucotriènes commercialisée en France où elle est

représentée par le montelukast, et les antagonistes des récepteurs CysLT1. Les publications concernant l'efficacité des anti-leucotriènes sont nombreuses, et ont fait l'objet de plusieurs revues récentes [3-6]. Nous restreindrons donc cette mise au point aux travaux les plus significatifs. Ils concernent les tests de provocation allergéniques, les tests d'exercice, et bien entendu l'asthme chronique.

UPRES 2050, Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 MARSEILLE Cedex 9.

Tirés à part: Dr A. Magnan.

Accepté le 1^{er} octobre 1999.

MAGNAN A., VERVLOET D. – Anti-leucotriènes (3): leur place dans le traitement de l'asthme. *Rev. fr. Allergol.*, 1999, **39** (7), 546-550.

EFFICACITÉ DES ANTI-LEUCOTRIÈNES SUR LES TESTS DE PROVOCATION ALLERGÉNIQUES

Plusieurs travaux ont montré l'efficacité des anti-leucotriènes sur les phases précoce et tardive des tests de provocation spécifiques. Récemment, une étude a porté sur l'efficacité du zafirlukast seul ou en association avec un anti-histaminique, la loratadine [7]. Ce travail a montré que le zafirlukast à la dose de 80 mg deux fois par jour pendant une semaine inhibait la réponse précoce à 62 % et la réponse tardive à 55 % en moyenne chez 12 sujets. Le zafirlukast était plus efficace que la loratadine, mais l'association des deux médicaments permettait d'inhiber les deux types de réaction d'environ 75 %. Avec le pranlukast [8] des effets similaires ont été observés, avec de plus un effet de ce médicament sur l'hyperréactivité bronchique non spécifique induite par la stimulation spécifique. Calhoun et coll ont étudié l'effet du zafirlukast à la dose de 20 mg deux fois par jour pendant cinq jours sur l'afflux de cellules inflammatoires dans le liquide de lavage alvéolaire provoqué par l'instillation segmentaire d'allergène [9]. Le zafirlukast diminue l'afflux de mastocytes, de lymphocytes, et d'éosinophiles. Il diminue aussi l'activation des macrophages alvéolaires. Récemment, l'effet du montelukast [10] a été étudié au cours de la réaction spécifique. Six patients asthmatiques intermittents ou persistant léger ont été traités par montelukast à la dose de 10 mg 36 h et 12 h avant, et 12 h après l'inhalation d'un extrait allergénique par aérosol. Six patients recevaient un placebo. Le montelukast inhibe de 75,4 % la phase précoce et de 56,9 % la phase tardive de la réponse à l'allergène. Il n'y a pas dans cette étude de modification par le traitement de l'augmentation des éosinophiles dans l'expectoration induite après le test de provocation spécifique. La faible augmentation de l'éosinophilie dans l'expectoration et la durée limitée du traitement pourraient rendre compte de cette absence de différence.

EFFICACITÉ SUR LES TESTS D'EXERCICE

De nombreux travaux ont évalué l'efficacité du montelukast dans l'asthme à l'exercice. Une étude menée sur 27 adultes [11] a consisté à étudier 5 doses différentes de montelukast administré deux jours de suite. Les tests d'effort étaient réalisés 24 et 36 h après la dernière prise. Les

résultats montrent de façon dose dépendante, un effet du montelukast tant sur la chute du VEMS que sur l'aire sous la courbe de VEMS, et que sur le temps de récupération d'un VEMS normal. Leff et coll [12] ont conduit une étude sur 110 patients présentant un asthme léger exacerbé par l'effort. Les patients ont été traités pendant 12 semaines soit par montelukast à la dose d'un comprimé à 10 mg le soir soit par un placebo. L'efficacité sur l'asthme d'effort a été évaluée par la mesure de l'aire sous la courbe du VEMS dans l'heure suivant un test d'effort à 4, 8 et 12 semaines. Un test d'effort supplémentaire a été réalisé à la 14^e semaine, soit deux semaines après l'arrêt du traitement. Cette étude montre une diminution de près de 50 % de l'aire sous la courbe du VEMS, une inhibition de la chute du VEMS et une diminution du temps de retour aux valeurs de base après l'effort. Cet effet est obtenu dès la quatrième semaine et est d'emblée maximal. Deux semaines après le traitement, l'effet de celui-ci a disparu. Chez l'enfant, une étude récente a montré l'efficacité du montelukast dans l'asthme à l'exercice [13]. Il s'agit d'un groupe de 27 enfants placebo ou montelukast, 5 mg deux jours de suite. Le test d'exercice est réalisé 24 h après la dernière dose administrée. Dans cette étude encore, le montelukast diminue de 60 % l'aire sous la courbe du VEMS, de 31 % la diminution maximum du VEMS et de 38 % le temps de retour à la normale de celui-ci. Il faut noter cependant dans cette étude l'amplitude des intervalles de confiance qui suggère que le montelukast n'était pas efficace chez tous les sujets.

EFFICACITÉ DANS L'ASTHME CHRONIQUE

C'est bien entendu leur efficacité dans l'asthme chronique qui permet de considérer les anti-leucotriènes comme faisant partie à part entière de l'arsenal thérapeutique anti-asthmatique. De nombreux essais ont étudié l'efficacité de ces molécules dans cette indication, et seuls quelques essais récents seront détaillés ci-dessous. Deux essais concernent le zafirlukast. Le premier est un essai de 13 semaines qui porte sur 454 sujets à partir de 12 ans présentant un asthme persistant modéré, avec un VEMS moyen de 66 % de la valeur prédite [14]. L'efficacité était évaluée sur le score symptomatique, le débit expiratoire de pointe (DEP), l'utilisation de bêta-2 agonistes et un questionnaire de qualité de vie validé dans l'asthme. Les sujets n'étaient traités ni par bron-

chodilateurs de longue durée d'action ni par corticoïdes inhalés depuis au moins 4 semaines. Les patients étaient traités par zafirlukast 20 mg deux fois par jour ou par placebo. Le zafirlukast était plus efficace que le placebo sur les scores symptomatiques (symptômes d'asthme et de congestion nasale). En particulier le nombre de réveils nocturnes par semaine passe de 3,56 en moyenne à l'inclusion à 2,3 dès la première semaine de traitement et à 1,7 environ à 13 semaines. Le groupe placebo s'améliore en passant à 2,7 réveils nocturnes en moyenne, mais est significativement différent du placebo ($p < 0,001$). A noter que l'amélioration de ces scores symptomatiques est notée dès le premier jour de traitement, et est d'emblée significativement différente en faveur des sujets traités. L'amélioration des symptômes d'asthme augmente ensuite progressivement tout le long de l'étude. La consommation de bêta-2 mimétiques est aussi améliorée dans le groupe traité de façon plus importante que dans le groupe placebo, passant de 5 bouffées par jour à 3,6. Le DEP s'améliore significativement plus dans le groupe traité, mais dans une proportion modeste puisqu'il passe de 361,61/mn à 387,51/mn le matin et de 398 l/mn à 416,11/mn le soir. Le VEMS passe de 2,37 l à 2,64 l, mais l'amélioration est la même dans les deux groupes. Enfin, l'amélioration de la qualité de vie est plus importante dans le groupe traité. Une étude plus récente [15] rassemble quatre essais de 13 semaines différents mais menés selon des méthodologies proches, et porte ainsi sur 1 484 patients à partir de 12 ans, présentant un asthme persistant léger ou modéré, traités par zafirlukast ou placebo. Comme dans le travail précédent, les patients inclus ne prenaient aucun traitement de fond. Les scores symptomatiques, le nombre de bouffées de bêta-2 mimétiques, le DEP et les valeurs fonctionnelles constituaient les critères de jugement. Ici, le nombre important de patients permet de montrer une amélioration par le zafirlukast non seulement des scores symptomatiques, de la consommation de bronchodilatateurs et du DEP, mais aussi du VEMS. Celui-ci s'améliore d'autant plus qu'il est plus bas à l'inclusion, ce qui bien entendu est le reflet de sa capacité à s'améliorer.

Nous avons retenu 7 travaux récents portant sur le montelukast dans le traitement de l'asthme chronique de l'adulte. Le premier compare 3 doses différentes (2, 10 et 50 mg/j), prises pendant trois semaines, chez un total de 273 sujets asthmatiques adultes présentant un VEMS de 40 % à 80 % de la valeur prédite [16]. Il est important de noter que

les patients avaient le droit de poursuivre leur traitement de fond par stéroïdes inhalés, dans la limite de 20% des sujets traités. De plus au cours d'une première période de deux semaines, tous les sujets étaient sous placebo (run-in). Les critères de jugement étaient les scores symptomatiques d'asthme, le DEP, les valeurs fonctionnelles, les réponses au même questionnaire de qualité de vie que précédemment, et le nombre d'exacerbations. A 10 et 50 mg/j, tous les critères de jugement étaient significativement améliorés par rapport au groupe placebo, et il n'y avait pas de différence entre les deux doses de traitement. A 2 mg/j, le nombre de réveils nocturnes, le DEP et le VEMS étaient statistiquement améliorés. Il faut noter qu'en ce qui concerne le DEP et le VEMS, les trois doses étaient équivalentes, améliorant le premier de 18% en moyenne et le second de 13% le matin et de 7% l'après-midi. Un second travail a évalué plusieurs doses de montelukast, mais il s'agissait ici de 10 mg, 10 mg 2 fois par jour, 50 mg deux fois par jour, 100 mg/j et 200 mg/j en une prise pendant 6 semaines, chez 343 patients asthmatiques présentant un VEMS entre 40 et 80 % de la valeur prédite [17]. Tous les critères de jugement (DEP, score symptomatique, utilisation de bronchodilatateurs, VEMS) montrent une efficacité du montelukast. Toutes les doses testées sont aussi efficaces que la plus faible, qui est la dose actuellement recommandée chez l'adulte, de 10 mg/j. L'efficacité est la même que dans l'étude précédente avec une amélioration du DEP de 17% et du VEMS de 12 % en moyenne. A noter que l'effet du traitement est quasiment maximal dès la première semaine de traitement. A noter enfin l'absence d'effet secondaire significatif de la molécule, y compris la dose de 200 mg/j qui représente 20 fois la dose recommandée chez l'adulte.

La troisième étude porte sur 681 adultes traités pendant six semaines par 10 mg/j de montelukast ou un placebo [18]. Il s'agit d'asthmatiques stables mais consommant en moyenne 5 bouffées par jour de bronchodilatateurs, dont 25 % sont sous corticoïdes inhalés. Leur VEMS est en moyenne à 66 % de la valeur prédite. A nouveau, on observe une efficacité du traitement sur le score symptomatique, l'utilisation des bronchodilatateurs, le DEP et le VEMS.

L'efficacité des antileucotriènes étant montrée, y compris pour le montelukast dans des études dont certains patients sont sous corticoïdes inhalés, il est important de comparer ces effets, précisément à ceux des corticoïdes d'action locale. C'est le but de l'étude de Malmstrom et coll [19],

qui ont randomisé 895 patients asthmatiques modérés nécessitant la prise moyenne quotidienne d'une bouffée de bêta-2 mimétiques, en trois groupes : montelukast, 10 mg/j, béclo-métasone, 200 µg deux fois par jour grâce à une chambre d'inhalation, et placebo. Le traitement durait six semaines au cours desquelles les trois traitements étaient comparés quant à leur efficacité sur le VEMS, le score symptomatique, l'utilisation des bronchodilatateurs, le DEP, le nombre d'exacerbations et la quantité d'éosinophiles circulants. Ce travail confirme l'efficacité du montelukast, qui se montre cependant moins performant que la béclo-métasone sur tous les paramètres testés en dehors du dernier : les deux traitements diminuent de la même façon la concentration sanguine d'éosinophiles. De plus le montelukast agit plus rapidement, avec un effet dès le deuxième jour de traitement.

Qu'en est-il de l'association des anti-leucotriènes et des corticoïdes par rapport aux corticoïdes seuls ? C'est la question posée dans une étude de 642 adultes incomplètement contrôlés par 400 µg/j de béclo-métasone [20]. Chez ces patients, l'addition de 10 mg /j de montelukast a amélioré le VEMS, le DEP, et les scores symptomatiques. Il faut noter dans cette étude la faible dose de béclo-métasone administrée. Dans le même ordre d'idées, une étude récente de 226 asthmatiques stables a évalué l'intérêt du montelukast pour diminuer la dose de corticoïdes inhalés [21]. L'administration du montelukast ou du placebo a été précédée d'une période au cours de laquelle une dose minimale de corticoïdes inhalés était déterminée. La dose de corticoïdes inhalés a ainsi pu être diminuée chez 37,3 % des patients avant l'inclusion. Dans le groupe traité, 40 % des patients ont arrêté complètement les corticoïdes inhalés, contre 29 % dans le groupe placebo. 62 % dans le groupe traité contre 50 % dans le groupe placebo a vu sa dose de corticoïdes inhalés divisée au moins par 2 [21].

Sur l'asthme chronique de l'enfant, le montelukast est également efficace, comme le montre une étude menée sur 336 enfants asthmatiques dont un tiers recevaient des corticoïdes inhalés [22]. Leur VEMS était environ de 72 % de la valeur prédite. Le montelukast était administré pendant huit semaines à la dose de 5 mg/j, la dose actuellement recommandée dans l'asthme de l'enfant. Ici, l'efficacité est montrée sur le VEMS qui s'améliore en moyenne de 8 %, sur l'utilisation quotidienne de bronchodilatateurs, sur les scores de qualité de vie, sur le nombre d'exacerbations de l'asthme et l'éosinophilie. En revanche, il n'y a

pas dans cette étude d'efficacité du traitement sur le score symptomatique ni le nombre de réveils nocturnes. On ne retrouve pas non plus d'efficacité sur le DEP.

Peu d'études concernent l'asthme sévère. Le pranlukast a été étudié chez 11 patients présentant un asthme sévère corticodépendant [23]. Une amélioration du score médicamenteux, et du DEP étaient observés mais de façon non significative. Compte tenu de l'effet du placebo retrouvé dans toutes les études, on ne peut retenir cet essai comme significatif.

LA PLACE ACTUELLE DES ANTI-LEUCOTRIÈNES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Les études contrôlées dont nous disposons permettent de considérer de façon relativement précise la place des anti-leucotriènes dans le traitement actuel de l'asthme. Ils sont indiqués dans l'asthme d'effort et dans le traitement de fond de l'asthme léger à modéré, chez l'adulte et chez l'enfant. Leur efficacité est moins importante que celle des corticoïdes inhalés, de sorte qu'ils ne sont actuellement recommandés en Europe qu'en complément de ceux-ci. Ils peuvent cependant être introduits précocement et permettent dans certains cas de diminuer la dose de corticoïdes inhalés. Administrés per os, en une seule prise pour ce qui est du montelukast, les anti-leucotriènes permettront probablement d'améliorer l'observance, cause majeure d'échec du traitement de l'asthme [24].

Ces médicaments sont dénués d'effets secondaires significatifs. Notamment leur tolérance hépatique est excellente dans tous les essais où elle a été surveillée. Quelques cas sporadiques de syndromes de Churg et Strauss ont été rapportés dans la littérature [25, 26], probablement en rapport avec le sevrage d'une corticothérapie qui masquait une vascularite sous-jacente. Récemment, un cas de lupus induit par le zafirlukast a été rapporté [27].

En dehors de l'asthme d'effort et de l'asthme persistant léger à modéré, les anti-leucotriènes sont efficaces dans la rhinite allergique. Ils semblent également avoir des effets intéressants dans l'urticaire chronique [28]. Leur mode d'action original suggère que l'on puisse les utiliser de façon synergique avec les anti-histaminiques, mais aussi avec les corticoïdes.

Dès lors, les questions qui restent à résoudre sont : doivent-ils être institués avant les corticoïdes

inhalés, ou les remplacer [29, 30] ? Ont-ils une place dans l'asthme sévère ? Peut-on en attendre un effet épargneur de corticoïdes par voie générale ? Existe-t-il des sous-groupes d'asthmatiques susceptibles d'en bénéficier de façon accrue, comme leur mécanisme d'action le suggère ? Seules de nouvelles études contrôlées pourront, dans les années qui viennent, répondre à ces questions.

En conclusion, les anti-leucotriènes représentent une classe originale de molécule, qui pour la première fois dans l'asthme, a été mise au point grâce aux résultats de la recherche fondamentale en physiopathologie de l'asthme. Il prend sa place au sein des armes anti-asthmatiques déjà existantes. On ne peut qu'en être satisfait dans un domaine où la plus grande diversité des solutions à proposer aux patients est souhaitable.

RÉFÉRENCES

- Magnan A., Vervloet D. – Anti-leucotriènes (1): du prix Nobel à l'application thérapeutique. *Rev. Fr. Allergol.*, 1998, 38, 700-704.
- Magnan A., Vervloet D. – Anti-leucotriènes (2) : Place des leucotriènes dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite. *Rev. Fr. Allergol.*, 1999, 39, 25-29.
- Devillier P., Baccard N., Advenier C. – Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma : an update. Part II : Clinical studies with leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma. *Pharmacological Research*, 1999, 40, 15-29.
- Horwitz R.J., McGill K.A., Busse W.W. – The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 1363-1371.
- Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P. – Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 197-206.
- Lipworth B.J. – Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*, 1999, 353, 57-62.
- Roquet A., Dahlen B., Kumlin M., Ihre E., Anstren G., Binks S., Cahlen S. – Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1856-1863.
- Hamilton A., Faiferman I., Stober P., Watson R.M., O'Byrne P.M. – Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, attenuates allergen-induced early- and late-phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 177-183.
- Calhoun W.J., Lavins B.J., Minkwitz M.C., Evans R., Gleich G.J., Cohn J. – Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 1381-1389.
- Diamant Z., Grootendorst D.C., Veselic-Charvat M., Timmers M.C., de Smet M., Leff J.A., Seidenberg B.C., Zwinderman A.H., Peszek I., Sterk P.J. – The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1999, 29, 42-51.
- Bronsky E.A., Kemp J.P., Zhang J., Guerreiro D., Reiss T.F. – Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 62, 556-561.
- Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D., Bronsky E.A., Kemp J., Hendeles L., Dockhorn R., Kundu S., Zhang J., Seidenberg B.C., Reiss T.F. – Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 147-152.
- Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G., Nguyen H.H., Reiss T.F., Seidenberg B.C., Knorr B. – Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J. Pediatr.*, 1998, 133, 424-428.
- Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L., Bonucelli C.M., Calhoun W.J., Galant S.P., Hanby L.A., Kemp J.P., Kylstra J.W., Nayak A.S., O'Connor J.P., Schwartz H.J., Southern L., Spector S.L., Williams P.V., and the Accolate trialists. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 935-942.
- Tashkin D.P., Nathan R.A., Howland W.C., Minkwitz M.C., Simonson S.G., Bonucelli C.M. – An evaluation of zafirlukast in the treatment of asthma with exploratory subset analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 103, 246-254.
- Noonan M.J., Chervinsky P., Brandon M., Zhang J., Kundu S., McBurney J., Reiss T.F., for the Montelukast Asthma Study Group. – Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Eur. Respir. J.*, 1998, 11, 1232-1239.
- Altman L.C., Munk Z., Seltzer J., Noonan N., Shingo S., Zhang J., Reiss T.F. – A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 50-56.
- Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J., Shingo S., Seidenberg B., Edwards T.B. for the Montelukast Clinical Research Study Group. – Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 1213-1220.
- Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J., Villaran C., Pineiro A., Wei L.X., Seidenberg B.C., Reiss T.F., for the Montelukast/Beclomethasone study group. – Oral montelukast, inhaled beclomethasone and placebo for chronic asthma. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 487-495.
- Malmstrom K., Hebert J., LaForce C., Ringdal N.R., Rasmussen B., Pesrek I., Ayala C., Reiss T.F. – Montelukast (MK-0476), a leukotriene receptor antagonist provides additional clinical benefit to chronic asthmatic patients using inhaled beclomethasone. *Eur. Respir. J.*, 1998, suppl 29, 198 (abstract).
- Lofdahl C.G., Reiss T.F., Leff J.A., Israel E., Noonan M.J., Finn A.F., Seidenberg B.C., Capizzi T., Kundu S., Godard P. – Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*, 1999, 319, 87-90.
- Knorr B., Matz J., Bernstein A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. for the pediatric Montelukast Study Group. – Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. A randomized, double-blind trial. *JAMA*, 1998, 279, 1181-1186.
- Yokoyama A., Kohno N., Sakai K., Hirasawa Y., Kondo K., Hiwada K. – Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids. *J. Asthma*, 1998, 35, 57-62.
- Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A. – Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 1349-1352.
- Weschler M.E., Garpestad E., Fler S.R., Kocher O., Weiland D.A., Polito A.J., Klinek M.M., Bigby T.D., Wong G.A., Helmers R.A., Drazen J.M. – Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*, 1998, 279, 455-457.
- Rosenwasser L.J. – Leukotriene modifiers : New drugs, old and new reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 103, 374-375.
- Finkel T.H., Hunter D.J., Pailey J.E., Finkel R.S., Larsen G.L. – Drug-induced lupus in a child after treatment with zafirlukast (Accolate). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 103, 533-534.
- Ellis M.H. – Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 876-877.
- Drazen J.M., Israel E. – Should antileukotriene therapies be used instead of inhaled corticosteroids in asthma ? Yes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 1697-1698.
- Wenzel S.E. – Should antileukotriene therapies be used instead of inhaled corticosteroids in asthma ? No. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 1799-1801.