

J.M. Negro Álvarez\*&,  
 J.C. Miralles López\*\*,  
 R. Félix Toledo\*,  
 C. Navarro\*, E. de Lara\*,  
 T. Hurtado\*

\* Sección de Alergología.  
 Hospital Universitario Virgen  
 de la Arrixaca. Murcia.

\*\* Sección de Alergología.  
 Hospital General Universitario.  
 Murcia.

& Profesor Asociado de  
 Alergología. Facultad de  
 Medicina. Universidad de  
 Murcia.

## Artículo especial

# ¿Mejora el asma tratada con corticosteroides inhalados al añadir antileucotrienos? Revisión de la bibliografía

Los cisteinil leucotrienos son potentes mediadores en la inflamación producidos por la 5 lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. Estos mediadores estimulan la secreción en las vías aéreas, migración de eosinófilos, broncoconstricción e inflamación en el asma. Los antileucotrienos (ALT) han demostrado jugar un papel antiinflamatorio en pacientes asmáticos al impedir los efectos de los leucotrienos bien por inhibición de su síntesis o bien por bloqueo de los receptores de los cisteinil leucotrienos. Con el fin de reducir las dosis de corticoides (CS) inhalados necesarios para controlar el asma, se ha propuesto asociarlos a otros fármacos como los  $\beta_2$ -agonistas de larga duración o los ALT. El escaso número de ensayos clínicos realizados de asociación de CS inhalados y ALT, la corta duración de los mismos, algunos de ellos disponibles sólo en abstracts, y el hecho de que los resultados no son homogéneos en función del antileucotrieno utilizado, hacen difícil establecer conclusiones definitivas y globales para la clase terapéutica, por lo que se precisan más estudios y de mayor duración. El añadir montelukast a las dosis comercializadas a pacientes tratados con dosis de DPBM superiores a 400  $\mu\text{g}/\text{día}$ , mejora los síntomas, el FEV<sub>1</sub>, las necesidades de  $\beta_2$ -agonistas y disminuye el número de pacientes que sufren exacerbaciones que precisan para su control recursos sanitarios o tratamiento con esteroides orales. En pacientes tratados con dosis elevadas (1600  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) de CS inhalados, montelukast a las dosis comercializadas permite reducir un 47% la dosis de los CS inhalados, manteniéndose el control del asma de los pacientes. El tratamiento con dosis superiores a las autorizadas de zafirlukast reduce el número de exacerbaciones que precisan CS sistémicos para su control, pero presenta el riesgo de los efectos secundarios, principalmente hepáticos que pueden producirse. No hay ensayos publicados concluyentes que demuestren la eficacia de añadir ALT frente a doblar la dosis de CS inhalados.

**Palabras clave:** Antileucotrienos. Corticosteroides inhalados. Dipropionato de beclometasona. Budesonida. Asma. Revisión.

## Does inhaled-corticosteroid-treated asthma improve with the addition of anti-leukotrienes? A review of the literature

Cysteinyl-leukotrienes are powerful inflammatory mediators generated by the 5-lipoxygenase pathway in the arachidonic acid metabolic cascade. These mediators stimulate airway secretory activity, eosinophil migration, bronchoconstriction and in-

Correspondencia:  
 José M<sup>o</sup> Negro Álvarez  
 C/ Valle, 7  
 30120 El Palmar. Murcia.  
 E-mail: jnegroa@meditex.es

flammation in asthma. Anti-leukotrienes (ALTs) have shown themselves to play an antiinflammatory role in asthmatic patients in preventing the untoward effects of leukotrienes, either through inhibition of their synthesis or through blockage of cysteinyl-leukotriene receptors. With the aim to reduce the inhaled corticosteroid (ICS) dosages required for controlling asthma, it has been proposed that they be associated to other drugs such as long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists or ALTs. The small number of clinical trials performed with associations of ICS and ALT, their short duration, the fact that some of them are available only as abstracts and the further fact that the results are not at all homogeneous depending on the ALT used render it difficult to derive definitive and global conclusions regarding this therapeutic class, so that more and longer-lasting studies are required. The addition of montelukast at the recommended dosages to the management of patients treated with beclomethasone dipropionate doses in excess of 400  $\mu\text{g}/\text{day}$  improves symptoms, FEV<sub>1</sub> and  $\beta_2$  agonist requirements and reduces the number of patients experiencing exacerbations that require advanced support measures or oral steroid therapy for control. In patients treated with high ICS doses (1600  $\mu\text{g}/\text{day}$ ), the addition of montelukast at the commercially recommended doses leads to a 47% reduction of the ICS dosages while control of the asthma symptoms is maintained. Therapy with zafirlukast at higher-than-recommended doses reduces the number of exacerbations requiring systemic corticosteroid therapy for control, but involves a risk of untoward side effects, mainly hepatic ones. There are no published conclusive trials that might show an advantage of adding ALTs *versus* doubling the ICS dosage.

**Key words:** Anti-leukotrienes. Inhaled corticosteroids. Beclomethasone dipropionate. Budesonide. Asthma. Literature review.

## INTRODUCCIÓN

El asma alérgica se caracteriza por ser consecuencia de una reacción inmunológica bifásica mediada por IgE<sup>1</sup>. La reacción inmediata aparece a los pocos minutos de la exposición al alérgeno y la reacción retardada aparece entre dos y ocho horas después<sup>2,3</sup>. La biopsia pulmonar<sup>4,5</sup>, y el lavado broncoalveolar<sup>6</sup> en pacientes con asma estable confirman la presencia de inflamación en la fase tardía, con afectación de las pruebas de función respiratoria y la hiperreactividad de las vías aéreas<sup>7</sup>. La infiltración de las

vías respiratorias por eosinófilos y neutrófilos y la consiguiente producción de mediadores de la inflamación es una de sus características.

Los cisteinil leucotrienes son potentes mediadores en la inflamación producidos por la 5 lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. Estos mediadores estimulan el aumento de moco en las vías aéreas<sup>8</sup>, migración de eosinófilos, broncoconstricción e inflamación en el asma<sup>9</sup>. En los últimos años la naturaleza inflamatoria del asma ha cobrado relevancia en su tratamiento<sup>10</sup> y ha sido evocado en diversos consensos para el tratamiento del asma<sup>11-14</sup>. Diversos fármacos como ketotifeno, cromoglicato disódico, nedocromil y glucocorticoides inhalados han sido utilizados para el tratamiento de la inflamación en el asma por su eficacia, tolerancia y rapidez de acción<sup>15</sup>. La administración de corticosteroides (CS) inhalados es segura, aunque se han descrito diversos efectos secundarios: alteración en el crecimiento de los niños<sup>16</sup>, supresión del eje adrenal<sup>17</sup> o alteraciones osteopélicas<sup>18</sup>. Con el fin de reducir las dosis de CS inhalados necesarios para controlar el asma, se ha propuesto asociarlos a otros fármacos como los  $\beta_2$ -agonistas de larga duración<sup>19</sup>. Los antileucotrienes (ALT) han demostrado jugar un papel antiinflamatorio en pacientes asmáticos al impedir los efectos de los leucotrienes bien por inhibición de su síntesis (zileutón) o bien por bloqueo de los receptores de los cisteinil leucotrienes (montelukast, zafirlukast, pranlukast. Tienen la ventaja de su administración por vía oral, una o dos dosis diarias, y escasos efectos secundarios a dosis terapéuticas, aunque se ha descrito elevación de los enzimas hepáticos con zileutón (inhibidor de la 5-lipooxigenasa) y zafirlukast y han aparecido algunos casos de síndrome de Churg-Strauss que parecen no tener relación causal con estos fármacos<sup>20</sup>, sino reflejar el desenmascaramiento de una vasculitis subyacente en los pacientes.

Hemos realizado la presente revisión, con el fin de evaluar la eficacia de añadir antileucotrienes en el control del asma de pacientes asmáticos tratados con corticosteroides inhalados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica hasta marzo de 2002, en Medline, y EMBASE; también se ha revisado la bibliografía de Astra-Zéneca, Novartis y MSD y la Base de Datos de la Cochrane Library<sup>21</sup>. Se han buscado en las bases de datos los ensayos clínicos y revisiones utilizando los siguientes parámetros de búsqueda: [leukotriene\* OR anti-leu-

**Tabla I.** Anti-leucotrienos+corticosteroides inhalados (CS) frente a igual dosis de CS

Tamaoki y Cols.	Laviolette y Cols.	Simons y Cols.	Tomita y Cols.	Virchow y Cols.	Wada y Cols.
<b>FEV<sub>1</sub> basal</b>					
<b>(% del previsto)</b>					
80,7%	72%	77,7%	< 80%	63%	88%
<b>Antecedentes alérgicos</b>					
No descrito	75%	72%	66%	46%	52%
<b>Duración del estudio</b>					
6 semanas	16 semanas	8 semanas	8 semanas	6 semanas	4 semanas
<b>Fármaco utilizado</b>					
<b>Pranlukast</b>	<b>Montelukast</b>	<b>Montelukast</b>	<b>Pranlukast</b>	<b>Zafirlukast</b>	<b>Pranlukast</b>
(n=43)	(n=193)	(n=146/n=129)	(n=24)	(n=180)	(n=40)
<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>
(n=40)	(n=200)	(n=133/n=137)	(n=17)	(n=188)	(n=40)
<b>* Dosis</b>					
900 mg/día	10 mg/día	5 mg/día	450 mg/día	160 mg/día	450 mg/día
<b>CS inhalados (MDI)<sup>1</sup></b>					
<b>* Dosis</b>					
1500 µg/día <sup>2</sup>	400 µg/día	400 µg/día <sup>3</sup>	400 µg/día <sup>2</sup>	>1.200 µg/día <sup>2</sup>	800-1.200 µg/día <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Metered Dose Inhaled (MDI)<sup>2</sup> Dipropionato de Beclometasona (DPBM)<sup>3</sup> Budesonida

kotriene\* OR \*lukast\*] AND [[inhaled\* AND [steroid\* OR corticosteroid\* OR budesonide\* OR fluticasone\* OR triamcinolone\* OR dexametasona\* OR deca\* OR glucicasona OR beclometasona\* OR becotide OR beclforte OR pulmicort OR flomvent OR beclovent OR flunisolide OR aerobid OR bronalide OR azmacort OR vanciril OR flixotide OR aerobec]].

Tras la búsqueda se han encontrado 298 citas, de ellas, 287 se descartaron por no cumplir los criterios objeto de la revisión; 158 por no ser estudios realizados mediante selección aleatoria, 98 por no haber sido realizados con tratamiento de antileucotrienos (ALT) frente a corticoides inhalados, 23 por ser publicaciones duplicadas, 6 por no ser asmáticos los pacientes tratados y dos por ser su duración inferior a 1 mes. Sólo se han utilizado los 11 estudios en los que cumpliendo los criterios objeto de la revisión, se tuvo acceso a los datos en español o en inglés, requeridos para realizar la revisión. Un ensayo se realizó en niños y el resto en adultos.

Los ensayos clínicos han sido clasificados en tres grupos en función de la dosis de corticosteroides utilizadas:

#### Anti-leucotrienos (ALT) + corticosteroides inhalados (CS) frente a igual dosis de CS

Seis ensayos clínicos realizados mediante selección aleatoria de grupos paralelos<sup>22-27</sup>, estudian el control del asma en

pacientes tratados con una determinada dosis de CS inhalados frente a los tratados con la misma dosis de CS a los que se añaden antileucotrienos, dos a las dosis autorizadas de montelukast<sup>23,24</sup>, uno de ellos realizado en niños<sup>24</sup> (Tabla I).

La Laviolette y cols.<sup>23</sup>, sólo permiten como medicación de rescate  $\beta_2$ -agonistas y corticosteroides sistémicos. En los otros estudios, se autorizaron:  $\beta_2$ -agonistas orales, teofilinas y anticolinérgicos en el de Tamaoki y cols.<sup>22</sup>, corticoides orales en 5 pacientes del estudio de Tomita y Cols.<sup>25</sup> y teofilina retard en el de Wada y Cols.<sup>27</sup>.

En todos se evalúan las Pruebas de Función Respiratoria (PFR) y el recuento de síntomas. El estudio de Laviolette y Cols.<sup>23</sup>, con montelukast, describe el porcentaje de días de exacerbación y el porcentaje de pacientes que presentan exacerbaciones que precisan para su control recursos sanitarios (hospitalización, tratamiento en urgencias o visita al médico) o tratamiento con esteroides orales. Los estudios de Tamaoki y Cols.<sup>22</sup>, con pranlukast, y Virchow y Cols.<sup>26</sup>, con zafirlukast, además describen concretamente el número de pacientes que necesitan esteroides sistémicos en las exacerbaciones.

Ante una misma dosis de CS inhalados, al añadir montelukast a dosis terapéuticas autorizadas<sup>23</sup>, disminuye un 25% los días de exacerbación (p=0,041), mejora el FEV<sub>1</sub> 0,12L (p<0,001) y además se reduce en un 48% el número de pa-

**Tabla II.** Antileucotrienos+CS frente a doble dosis de CS

	Nayak y Cols.	Ringdal y Cols.
FEV <sub>1</sub> basal (% del previsto)	67,2-68,3%	84,1-85%
Antecedentes alérgicos	No descritos	No descritos
Duración del estudio	13 semanas	12 semanas
Fármaco utilizado	Zafirlukast	Zafirlukast
* Dosis	80 mg/día (n=130) 160 mg/día (n=134)	40 mg/día (n=148) 160 mg/día (n=146)
DPBM <sup>1</sup> (MDI) <sup>2</sup>		
* Grupo tratado	400 µg/día	400-500 µg/día
* Grupo control	800 µg/día (n=130)	800-1.000 µg/día (n=146)

<sup>1</sup> Dipropionato de Beclometasona (DPBM)

<sup>2</sup> Metered Dose Inhaled (MDI)

cientes con exacerbaciones que requieren recursos sanitarios o CS orales ( $p=0,055$ ). Cuando los pacientes que precisan CS inhalados para su control, son tratados con altas dosis de pranlukast<sup>22</sup> o zafirlukast<sup>26</sup> se evidencia una reducción del 66% en el riesgo de exacerbaciones que precisan de corticosteroides sistémicos para su control ( $p=0,05$ ), así como mejoría del FEV<sub>1</sub> ( $p<0,001$ )<sup>22</sup> y reducción de las necesidades de  $\beta_2$ -agonistas (-0,3 puffs/día)( $p<0,0001$ )<sup>26</sup>. En el único estudio en niños de 6 a 14 años de Simons y Cols.<sup>24</sup>, montelukast a dosis de 5 mg/d añadido a budesonida 400 m/d mejora el PEF (p=0,012), reduce un 23% los días de exacerbación ( $p<0,001$ ), disminuye las necesidades de  $\beta_2$ -agonistas ( $p<0,001$ ) y disminuye el recuento de eosinófilos en sangre periférica ( $p<0,001$ ). Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

#### Antileucotrienos + CS frente a doble dosis de CS

Al igual que en el resto de los grupos se encontraron escasos estudios. Sólo dos ensayos clínicos han sido realizados mediante selección aleatoria, con grupo placebo, de grupos paralelos, ambos estudiando asmáticos tratados con zafirlukast a varias dosis y CS inhalados frente a otros pacientes tratados con una dosis doble de CS inhalados (Tabla II). Como medicación de rescate sólo se admitió el uso de  $\beta_2$ -agonistas y CS sistémicos. En ambos estudios se evalúan las Pruebas de Función Respiratoria (PFR), el recuento de síntomas y se describen las necesidades de esteroides sistémicos en las exacerbaciones, no encontrando diferencias significativas en ninguno de ellos, a pesar de que uno de los grupos tratados recibió el doble de la dosis autorizada de zafirlukast<sup>28</sup> (Tabla II).

Los pacientes tratados con altas dosis de zafirlukast presentaron mayor riesgo de elevación de enzimas hepáticas,

por lo que varios de ellos fueron retirados de los estudios.

#### Antileucotrienos + CS inhalados frente a la misma dosis de CS (valorando la posibilidad de disminuirla)

Tres publicaciones exponen los resultados de la reducción en las necesidades de CS inhalados tras añadir ALT al tratamiento, dos de ellos con zafirlukast, y el tercero con montelukast (Tabla III). Los tres fueron ensayos clínicos realizados mediante selección aleatoria de grupos paralelos y se utilizaron dosis autorizadas de antileucotrienos.

Lofdahl y cols.<sup>32</sup> demuestran que al añadir montelukast 10 mg/d a altas dosis de diversos CS (beclometasona 16% de pacientes; budesonida en el 22%, en el 15% flunisolide, en el 7% fluticasona, y en el 40% triamcinolona), se obtiene una reducción del 47% en la dosis de CS tras 12 semanas de tratamiento ( $p=0,046$  vs placebo), manteniéndose el control del asma en los pacientes y un 40% de los pacientes tratados con montelukast acaban por prescindir completamente de los CS inhalados. En los otros dos estudios<sup>30,31</sup> la adición de zafirlukast a beclometasona y budesonida no proporciona diferencias significativas en las necesidades de CS inhalados para controlar el asma ni en los efectos secundarios, y no se aprecian diferencias entre los grupos al final del tratamiento en el PEF (14,47 l/min), en el FEV<sub>1</sub> (0,12 L), en el recuento de síntomas (-0,04) ni en las necesidades de  $\beta_2$ -agonistas (-0,05 puffs/día).

## CONCLUSIONES

1. El escaso número de ensayos clínicos realizados, la corta duración de los mismos, varios de ellos publica-

**Tabla III.** Antileucotrienos+CS frente a la misma dosis de CS (valorando la posibilidad de disminuirla)

	Bateman y Cols.	Laitinen y Cols.	Lofdahl y Cols.
FEV <sub>1</sub> basal	2.64 ± 0,86 L	2.58 ± 0,89 L	84% del previsto
Antecedentes alérgicos	48%	45%	No indicado
Duración del estudio	20 semanas	12 semanas	12 semanas
Fármaco	Zafirlukast	Zafirlukast	Montelukast (n=113)
* Dosis	40 mg/día (n=242) Placebo (n=117)	40 mg/día Placebo (n=87)	(n=175) 10 mg/día Placebo (n=113)
CS inhalados (MDI) <sup>1</sup>			
* dosis	400-750 µg	800-2.000 µg	300-3.000 µg

1. Metered Dose Inhaled (MDI)

dos sólo como abstracts, el que en algunos de ellos se utilizan dosis de ALT superiores a las autorizadas y el hecho de que los resultados difieren en función del ALT utilizado, hacen difícil establecer conclusiones definitivas y globales para la clase terapéutica, por lo que se precisan más estudios, de mayor duración y su publicación in extenso.

2. Añadir montelukast a las dosis comercializadas a pacientes tratados con dosis de DPBM superiores a 400 µg/día, mejora los síntomas, el FEV<sub>1</sub>, las necesidades de β<sub>2</sub>-agonistas y disminuye el número de pacientes que sufren exacerbaciones que precisan para su control recursos sanitarios o tratamiento con esteroides orales. En pacientes tratados con dosis elevadas (1600 µg/d) de CS inhalados, montelukast a las dosis comercializadas permite reducir un 47% la dosis de los CS inhalados, manteniéndose el control del asma de los pacientes.

3. El tratamiento con altas dosis de zafirlukast, aunque reduce el número de exacerbaciones que precisan CS sistémicos para su control, no ha demostrado capacidad para reducir la dosis de CS inhalados y presenta el riesgo de los efectos secundarios que pueden producirse.

4. No hay ensayos publicados concluyentes que demuestren la eficacia de añadir ALT frente a doblar la dosis de CS inhalados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaliner MA. Late phase reactions. *N Engl J Allergy Proc* 1986; 7: 236-240.
- Solley GO, Gleich GJ, Jordon RE, Schroeter AL. The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction: its dependence upon IgE antibodies. *J Clin Invest* 1976; 58: 408-420.
- Gleich GJ. The late phase of the immunoglobulin E-mediated reaction: a link between anaphylaxis and common allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 160-169.

- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
- Lozewicz S, Gomez E, Ferguson H, Davies RJ. Inflammatory cells in the airways in mild asthma. *BMJ* 1988; 297: 1515-1516.
- Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 379-383.
- Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 170-177.
- Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton RD, Kalimer M. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 449-451.
- Piper PJ. Leukotrienes and the airways. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6: 241-255.
- Murphy S, Kelly HW. Asthma, inflammation, and airway hyperresponsiveness in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1993; 5: 255-265.
- Beveridge R, Grunfeld A, Hodder R, Verbeek P. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 25-37.
- Rachelefsky GS, Warner JO. International consensus on the management of pediatric asthma: a summary statement. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 125-127.
- Anonymous. British Guidelines on Asthma Management. *Thorax* 1997; 52 Suppl: S1-S21.
- Iniciativa Global para el Asma 2002. Disponible en URL: <http://www.infodoctor.org/respirar>
- Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. *Can Med Assoc J* 1999; 161 (11 Suppl): S1-S72.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
- Wolthers OD, Honour JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with asthma and rhinitis treated with topical glucocorticoids. *Clinical & Experimental Allergy* 1998; 28: 545-550.

18. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth [Review]. *Eur Respir J* 1998; 11: 1167-1177.
19. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234.
20. Price D. Tolerability of montelukast. *Drugs* 2000; 59 (suppl 1): 35-42.
21. The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
22. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group, 1997. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240.
23. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet J-C, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 6: 1862-1868.
24. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Lässig W, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomised, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
25. Tomita K, Hashimoto K, Matsumoto S, Nakamoto N, Tokuyasu H, Yamasaki A, et al. Pranlukast allows reduction of inhaled steroid dose without deterioration in lung function in adult asthmatics. *Arerugi* 1999; 48: 459-465.
26. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt 1): 578-585.
27. Wada K, Minoguchi K, Kohno Y, Oda N, Matsuura T, Kawazu K, et al. Effect of a leukotriene receptor antagonist, pranlukast hydrate, on airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with moderate to severe asthma. *Allergol Int* 2000; 49: 1: 63-68.
28. Nayak AS, Anderson P, Charous BL, Williams K, Simonson S. Equivalence of adding zafirlukast versus double-dose inhaled corticosteroids in asthmatic patients symptomatic on low-dose inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (1 part 2): S233, Abs 965.
29. Ringdal N, White M, Harris A. Addition of Zafirlukast (Accolate) compared with a double-dose of inhaled corticosteroids in patients with reversible airways obstruction symptomatic on inhaled corticosteroids. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159 (3 part 2): 639 Abs.
30. Bateman ED, Holgate ST, Binks SM, Tarna IP. A multicentre study to assess the steroid-sparing potential of Accolate (zafirlukast; 20 mg bd). *Allergy* 1995; 50 Suppl 26: 320, Abs. P-0709.
31. Laitinen LA, Zetterstrom O, Holgate ST, Binks SM, Whitney JG. Effects of Accolate (zafirlukast; 20 mg bd) in permitting reduced therapy with inhaled steroids: a multicenter trial in patients with doses of inhaled steroid optimised between 800 and 2000 mcg per day. *Allergy* 1995; 50 Suppl 26: 320, Abs P-0710.
32. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90.