

ANTILEUCOTRIENOS EN EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

Manuel A. Baeza-Bacab¹, Juan José Luis Sienna Monge², Sergio J. Romero Tapia³.

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

²Departamento de Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F.

³Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tabasco.

Resumen.

La rinitis alérgica es la más frecuente de las enfermedades atópicas, la rinitis se caracteriza por estornudos, prurito nasal, rinorrea y congestión. La aparición de la sintomatología y la alteración de la función normal son una consecuencia de la liberación local de mediadores a partir de células activadas en la mucosa nasal. En forma semejante a su efecto en la patogénesis del asma, los cisteinil-leucotrienos pueden ejercer su potente efecto inflamatorio en la vía respiratoria superior y participar en la fisiopatogenia de la rinitis alérgica. Recientemente un panel de la Organización Mundial de la Salud definió unos nuevos lineamientos terapéuticos sobre el Impacto de la Rinitis Alérgica en el Asma (ARIA, por sus siglas en inglés). Estos lineamientos proponen un abordaje terapéutico en etapas, basado en la fisiopatogenia y la severidad de la enfermedad. Los resultados de diversas pruebas clínicas randomizadas y controladas con placebo han confirmado la eficacia de los antagonistas de receptores de leucotrienos para reducir los síntomas de la rinitis alérgica y mejorar la calidad de vida, ya sea solos o en combinación con antihistamínicos. Además, la experiencia clínica con estos medicamentos también ha demostrado su tolerabilidad y seguridad. De tal manera que la terapia con antileucotrienos es una opción terapéutica racional para los pacientes con rinitis alérgica.

Palabras clave: rinitis, rinitis alérgica, leucotrienos, antileucotrienos.

Summary.

Allergic rhinitis is the most common allergic disease. Rhinitis is characterized by the symptoms of nasal itch, sneezing, rhinorrhea, and nasal stuffiness. These symptoms and disruption of normal function are consequent on the local release of mediators from activated cells within the nasal mucosa, through interactions with end-organ receptors. Similar to their contribution to the pathogenesis of asthma, cysteinyl leukotrienes have been found to exert potent inflammatory effects in the upper airways and to play a role in the pathogenesis of allergic rhinitis. Recently, a panel of World Health Organization wrote new guidelines that focused on allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). These guidelines suggest a stepwise approach to rhinitis management dictated by the pathophysiologic pathways and the symptom severity of the disease. Findings from several randomized, placebo-controlled clinical trials confirm the efficacy of leukotrienes receptor antagonist in reducing the symptoms of allergic rhinitis and improving quality of life, alone or concomitantly with an antihistamine. Moreover, clinical experience with these medications has also demonstrated their tolerability and safety. Thus, the use of antileukotriene therapy is a rational therapeutic option for patients with allergic rhinitis.

Key words: rhinitis, allergic rhinitis, leukotrienes, antileukotrienes.

Correspondencia: Dr. Manuel A. Baeza Bacab, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Avenida Itzáes No. 498 por calle 59-A, Mérida, Yucatán, México, C.P. 97,000.
E-mail: mbaeza@cablered.net.mx

Introducción.

Actualmente se considera que las enfermedades alérgicas se han convertido en un problema creciente de salud pública. Los estudios epidemiológicos sugieren que los padecimientos atópicos se han incrementado significativamente, especialmente en niños y adultos jóvenes, llegando a considerarse la causa más frecuente de síntomas crónicos en la edad pediátrica^{1,2}. Muchos estudios han demostrado que la rinitis y el asma comúnmente ocurren juntas. Desde hace algunos años, varios trabajos han reportado que los síntomas nasales ocurren en 28 a 78% de los pacientes asmáticos, sin embargo, estudios más recientes basados en cuestionarios estandarizados demostraron que la rinitis es un fenómeno universal en los pacientes con asma alérgica, encontrándola en el 99% de los adultos y el 93% de los adolescentes asmáticos^{3,4}. Contrariamente, se ha demostrado que el asma solo afecta al 38% de los pacientes con rinitis alérgica (RA). Además, el inicio de la rinitis y el asma pueden estar relacionados en el tiempo; algunos estudios en niños y adolescentes han mostrado que los síntomas de la vía respiratoria superior preceden o inician en el mismo momento que el asma en 60% de los pacientes con ambas enfermedades^{5,6}.

Se acepta que la RA constituye un factor de riesgo para la aparición del asma. En un estudio clásico, Settipane y col, realizaron un seguimiento de 690 estudiantes durante 23 años, encontrando que los jóvenes que tenían síntomas nasales al inicio del estudio, desarrollaron tres veces más asma (10.5%) que los individuos sanos (3.6%), y en un trabajo más reciente, Moller y col demostraron que en los pacientes con RA sensibles a pólenes de pastos que reciben inmunoterapia específica

con alérgenos se reduce el desarrollo de asma⁷⁻⁹. Aunque los pacientes con rinitis parecen ser más propensos a desarrollar asma, no ha sido posible predecir cuales pacientes tienen mayor riesgo de manifestar síntomas de vía respiratoria inferior. Los pacientes con rinitis alérgica pero sin evidencia clínica de asma frecuentemente muestran hiperreactividad bronquial a los agentes broncoconstrictores, como metacolina o histamina. Esta relación ha llevado a algunos autores a postular que la hiperreactividad bronquial puede representar una fase intermedia entre alergia nasal y asma sintomática³.

En los individuos atópicos, la exposición a proteínas fecales de ácaros, cucarachas, caspas de animales, granos de pólenes, etc., lleva a la síntesis de IgE específica, la cual se fija a receptores de alta y baja afinidad localizados en la membrana de mastocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos y plaquetas. Durante la reexposición a estos alérgenos se produce un entrecruzamiento entre las moléculas de IgE fijada a los mastocitos y los alérgenos, dando lugar a una degranulación y liberación de mediadores químicos farmacológicamente activos, ya sea preformados o de nueva síntesis: histamina, leucotrienos C₄, D₄ y E₄, prostaglandinas, factor activador plaquetario, cininas, proteína básica mayor, citocinas, etc., los cuales inducen las manifestaciones clínicas de la rinitis¹⁰.

La respuesta alérgica desencadenada por esta reacción se puede presentar en dos etapas, una inmediata o temprana y otra tardía¹¹. La fase temprana o respuesta alérgica inmediata comienza unos cuantos minutos después de exponerse al alérgeno

El principal mediador de esta respuesta es la histamina, ya que provoca rápidamente los síntomas cardinales de la rinitis alérgica: estornudos, prurito nasal y rinorrea^{12,13}. Además, los mediadores liberados por los mastocitos durante la fase temprana actúan sobre las células endoteliales poscapilares para promover la expresión de moléculas de adhesión celular y selectina E, las cuales favorecen la adhesión de los leucocitos circulantes a las células endoteliales y la infiltración de eosinófilos, neutrófilos y basófilos, linfocitos T y macrófagos en la mucosa respiratoria. Después de 4 a 8 horas de la exposición al alérgeno, se desarrolla una reacción inflamatoria conocida como fase tardía o respuesta alérgica tardía, en la cual los mediadores derivados de eosinófilos (proteína básica mayor y la proteína catiónica eosinofílica) y los leucotrienos dañan el epitelio y dan lugar al cuadro clínico e histológico de enfermedad alérgica crónica^{12,13}.

Efectos inflamatorios de los leucotrienos.

Hace aproximadamente 60 años, Kellaway y colaboradores descubrieron que los pulmones de animales infundidos con veneno de cobra, liberaban un principio activo, claramente diferente de la histamina, que causaba una contracción del tejido estudiado. Además, observaron que la contracción empezaba lentamente y se prolongaba durante largo tiempo, por lo que la llamaron "sustancia de reacción lenta" o SRS. En los años siguientes, las evidencias acumuladas permitieron afirmar que dicha sustancia también se formaba en los pulmones humanos durante la reacción inducida por alérgenos, lo que llevó a Brocklehurst a denominarla "sustancia de reacción lenta de la anafilaxia" o SRS-A. Aunque por muchos años, no fue posible conocer su estructura y origen, varios estudios lograron determinar que era diferente

de otros agentes estimulantes del músculo liso, tales como bradicinina y prostaglandinas¹⁴⁻¹⁷.

En 1979, Borgeat y Samuelsson descubrieron un nuevo grupo de metabolitos del ácido araquidónico (AA), formados a partir de leucocitos por efecto de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LO). Los nuevos compuestos metabólicos fueron llamados leucotrienos (LT), ya que derivaban de ácidos grasos de leucocitos y tenían, cuando menos, tres dobles ligaduras alternas, aunque, los de mayor importancia para los humanos son los que tienen cuatro. Poco después de su descubrimiento, se pudo establecer que la SRS-A estaba formada por tres LT: LTC₄, LTD₄ y LTE₄, conocidos colectivamente como cisteínicos o sulfidopéptidos ya que cada uno contiene péptidos ligados a un tioéter¹⁸.

La síntesis de LT tiene dos fases: intracelular y extracelular. La primera se inicia con la liberación del AA de la membrana celular de: neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, basófilos o eosinófilos por efecto de la fosfolipasa A₂. Posteriormente la enzima 5-LO es traslocada del citoplasma a la membrana nuclear, donde una proteína de membrana, necesaria para la síntesis de LT, llamada "proteína activadora de 5-LO" (FLAP) estabiliza la traslocación y permite la adición de oxígeno molecular a un doble enlace localizado en la posición 5 del AA, dando lugar a la formación del ácido 5S-hidroperoxi-6,8-trans11,14-cis-eicosatetraenoico (5-HPETE)¹⁹. El siguiente paso, también metabolizado por 5-LO, consiste en la peroxidación del 5-HPETE, generando un epóxido cíclico denominado LTA₄, el cual, por efecto de la hidrolasa de LTA₄, puede convertirse en LTB₄ o conjugarse con un tripéptido llamado glutatión, constituido por los aminoácidos cisteína, glicina y ácido glutámico, y dar lugar a la formación de un ácido graso

poliinsaturado llamado LTC₄. Con la generación de estos dos últimos LT se termina la fase intracelular, y tanto LTB₄ como LTC₄ salen a la circulación, donde LTC₄ es metabolizado por la gamma-glutamiltanspeptidasa, pierde una molécula de ácido glutámico y se transforma en el potente LTD₄, posteriormente, éste LT pierde un residuo de glicina y da lugar al menos potente LTE₄, el cual, es excretado por la orina y puede utilizarse como un marcador de la síntesis de LT. Además, debemos mencionar que la adición de oxígeno a los carbonos 8, 9, 11, 12 y 15 del AA da lugar a la formación de otros HPETE's^{20,21}.

Los efectos biológicos de los LT han llevado a postular que tienen un papel muy importante en las enfermedades alérgicas y en los padecimientos inflamatorios. Varios procesos reguladores pueden actuar a nivel de la microvasculatura para aumentar la marginación de subgrupos de leucocitos, aumentar la permeabilidad en las venas postcapilares y producir diapedesis de los leucocitos adheridos para crear un foco de inflamación intersticial. Estos pasos pueden ser afectados por los LT y por otros mediadores, de tal manera que la infiltración de leucocitos puede iniciarse cuando se adhieren al endotelio postcapilar venoso por efecto de LTB₄ y LTC₄, y aunque las células del endotelio humano no pueden producir productos terminales del metabolismo del AA por la vía de la 5-LO, si pueden generar LTC₄ a partir de LTA₄ proporcionado por otras células, como los polimorfonucleares²¹.

Rinitis alérgica y leucotrienos.

Los CisLT tienen funciones importantes en la vía respiratoria superior con implicaciones para el tratamiento de la RA ya que se ha encontrado que las células que regulan el proceso inflamatorio en la RA son capaces de sintetizar CisLT(mastocitos, eosinófilos y basófilos) y que

los LTC₄ y LTD₄ se pueden medir en la secreción nasal después que el individuo se expone a los alérgenos^{22,23}. Se ha demostrado que los pacientes sensibles al polen de la ambrosía, liberan leucotrienos (LTC₄, LTD₄, y LTE₄), cuando se ponen en contacto con los granos del polen. Los mediadores se pueden detectar en la secreción nasal y se acompañan de incremento en la resistencia de la vía aérea nasal, estornudos y secreción de moco. Por su parte, los individuos que no tienen alergia no presentan síntomas ni liberan leucotrienos después de exponerse al polen de la ambrosia²⁴. En forma semejante, los pacientes que son sometidos a un reto de provocación nasal con alérgenos, desarrollan obstrucción de la nariz y liberan PGD₂ y CisLT en la mucosa nasal, sin embargo, cuando se les administra un inhibidor de 5-lipoxigenasa antes del reto, se atenúa significativamente la producción de LTD₄, mientras que los niveles de PGD₂ se mantienen sin cambios²⁵.

La administración tópica de LTD₄ en la mucosa nasal de sujetos normales produce un aumento significativo, dosis dependiente, del flujo sanguíneo en la mucosa nasal y de la resistencia de la vía aérea nasal. Datos parecidos se han observado en individuos alérgicos, en quienes la provocación nasal con LTD₄ produce un marcado incremento en la resistencia de la vía aérea nasal²⁶. A este respecto, se considera que LTD₄ es 5,000 veces más potente que la histamina para producir esta respuesta²⁷.

Antileucotrienos: una nueva clase terapéutica para rinitis alérgica.

Como se ha mencionado, los ALT pueden ser considerados una opción terapéutica bien establecida para asma, ya que existe suficiente evidencia que avala su tolerancia y eficacia en este padecimiento.

Sin embargo, en los últimos años se han empezado a acumular evidencias que apoyan su utilidad en el tratamiento de la RA. Aunque existen varios inhibidores de receptores de leucotrienos, montelukast es el medicamento que más se ha estudiado al respecto²⁸.

El empleo de montelukast en el manejo de la RA ha seguido dos caminos, su utilización en forma aislada como monoterapia y su empleo en combinación con antihistamínicos H1, particularmente cetirizina y loratadina.

Con respecto a su empleo como monoterapia, recientemente se publicó el primer gran estudio para demostrar el beneficio de montelukast como monoterapia en rinitis alérgica estacional. Se trató de una prueba multicéntrica, doble ciego que involucró a 1302 pacientes con RA primaveral, quienes recibieron en forma randomizada montelukast (10 mg), loratadina (10 mg) o placebo durante dos semanas. La evaluación principal se basó en la mejoría de los síntomas diurnos (congestión nasal, rinorrea, comezón y estornudos). Los investigadores encontraron una mejoría significativa con montelukast y loratadina pero no con placebo. En forma semejante, también se encontró mejoría importante en los síntomas nocturnos y en las molestias oculares, tanto para montelukast como para loratadina. Los efectos logrados con montelukast fueron particularmente efectivos para los síntomas nocturnos, sobre todo en la dificultad para dormir y para mantenerse dormido, así como una mejoría en la congestión al despertarse por la mañana. También se observó una mejoría en la calidad de vida en los pacientes que tomaron montelukast o loratadina. Un hallazgo de laboratorio que llamó la atención en los pacientes que tomaron montelukast fue la disminución significativa de la cuenta de eosinófilos en sangre periférica.

Esta reducción es similar a la disminución progresiva que se observa en los pacientes asmáticos manejados con montelukast, y sugiere que el medicamento puede tener un efecto benéfico sobre los mediadores sistémicos de la inflamación alérgica. Aunque, en los asmáticos se ha observado una reducción de la eosinofilia en el esputo, todavía no se conocen los efectos de montelukast sobre la eosinofilia en secreción nasal. No hubo diferencias en la frecuencia de eventos adversos durante el tratamiento de los grupos y los investigadores concluyeron que la administración de 10 mg de montelukast por vía oral una vez al día es un tratamiento bien tolerado y eficaz en el manejo de la RA primaveral^{29,30}.

La combinación de un antihistamínico con montelukast en el tratamiento de la RA, constituye un reflejo del concepto fisiopatológico de la enfermedad, ya que en la respuesta alérgica la histamina controla la expresión de los síntomas de la RAI, en tanto que la RAT es regulada principalmente por los leucotrienos.

Uno de los primeros estudios que reportó la eficacia de la combinación de montelukast con un antihistamínico en el tratamiento de la RA, fue el trabajo de Meltzer y col, se trató de un estudio de dos semanas de duración, que incluyó a 460 pacientes de 15 a 75 años de edad con RA estacional durante la primavera. Los pacientes fueron asignados a uno de cinco grupos y recibieron el tratamiento una vez al día por vía oral: montelukast 10 mg; montelukast 20 mg; loratadina 10 mg; montelukast 10 mg mas loratadina 10 mg, o placebo. La mezcla de montelukast y loratadina lograron una mejoría significativa de los síntomas primarios (congestión, rinorrea, comezón y estornudos)

molestias oculares, síntomas nocturnos y calidad de vida, cuando se compararon con el placebo y con los otros grupos terapéuticos^{31,32}.

Otro estudio realizado en pacientes con RA estacional en el otoño, con la finalidad de conocer la eficacia y tolerabilidad de montelukast. Demostró que la utilización de montelukast, loratadina o montelukast mas loratadina produjeron una mejoría significativa de los síntomas cotidianos de la RA y de la calidad de vida cuando se comparó con el placebo. Sin embargo, la mejoría no tuvo diferencia significativa cuando se compararon los tres grupos terapéuticos. Además, los pacientes que recibieron montelukast, solo o en combinación con loratadina, también tuvieron una disminución significativa en la cuenta de eosinófilos en sangre periférica, lo que sugiere un efecto benéfico sistémico de montelukast sobre la inflamación alérgica³³.

La administración de esteroides tópicos en la nariz es un tratamiento ampliamente reconocido por su efectividad en el control de la RA. Por tal motivo, Wilson y col realizaron un trabajo para comparar los efectos de la combinación oral de montelukast mas cetirizina vs mometasona, un esteroide intranasal. El estudio de un solo ciego, cruzado, controlado con placebo, incluyó 22 pacientes con RA estacional, a quienes durante dos semanas se les administró 200 microgramos de mometasona o 10 mg de montelukast mas 10 mg de cetirizina. Los resultados mostraron que ambos esquemas terapéuticos produjeron una mejoría significativa en la tasa de flujo espiratorio máximo nasal, síntomas nasales y molestias oculares, cuando se compararon contra el placebo. Además, no se observaron diferencias significativas entre mometasona y montelukast mas cetirizina, ya que ambos tratamientos produjeron un 50% de

reducción en los síntomas nasales. Los resultados sugieren que ambos esquemas terapéuticos tuvieron una eficacia semejante para controlar los síntomas de la RA³⁴.

La información generada por permite concluir que los antileucotrienos son más efectivos en rinitis alérgica estacional cuando se administran en conjunto con antihistamínicos H1, aunque la respuesta puede variar dependiendo de la potencia del antihistamínico empleado y la severidad de la enfermedad, que la combinación de antileucotrienos y antihistamínicos puede ser un tratamiento alternativo eficaz para el empleo de esteroides nasales en los pacientes con rinitis alérgica estacional con o sin asma coexistente, y que los antileucotrienos representan un avance en el tratamiento de dos problemas comunes en un mismo paciente: asma y rinitis³⁵⁻³⁷.

Por lo anterior, los antileucotrienos constituyen un abordaje racional para el manejo de asma y rinitis desde el punto de vista de "una sola vía aérea, una sola enfermedad", ya que el medicamento está dirigido en contra de mediadores comunes.

Bibliografía

1. Burney P. The changing prevalence of asthma? Thorax 2002; 57 (suppl II): ii36-ii39.
2. Patiño CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. Allergy 2001; 56: 279-286.

3. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S352-S356.
4. Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatic. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
5. Simmons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534-540.
6. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S773-S780.
7. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-years follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-25.
8. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-425.
9. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
10. Nacleiro R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S382-S385.
11. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S132-S137.
12. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S2-S8.
13. Nacleiro RM, Baroody F. Understanding the inflammatory processes in upper allergic airway disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S345-S351.
14. Felderg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94: 187-226.
15. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow reacting smooth-muscle simulating substance in anaphylaxis. *Quart J Exp Physiol* 1940; 30: 1221-1245.
16. Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151: 416-435.
17. Holgate ST, Dahlén SE. From slow reacting substance to leukotrienes: a testimony of scientific endeavour and achievement. En: Holgate ST, Dahlén SE, Ed. SRS-A to leukotrienes. The dawning of a new treatment. Oxford: Blackwell Science, 1997: 1-23.
18. Borgeat P, Samuelsson B. Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compound. *J Biol Chem* 1979; 254: 7865-7867.
19. Miller DK, Gillard JM, Vickers PJ. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. *Nature* 1990; 343: 278-282.
20. Tan RA, Spector SL. Antileukotriene agents in asthma. *Science Med* 1977; 4 (Jul/Aug): 27-33.
21. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-655.
22. Dahlén SE. Cysteinyl leukotrienes as common mediators of asthma and allergic disease. *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 69-73.
23. Howarth PH, Salagean M, Dokie D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000; 55: 7-16.
24. Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Engl J Med* 1984; 310: 1626-1630.
25. Knapp HR. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N Engl J Med* 1990; 323: 1745-1748.
26. Bisgaard H, Olsson P, Bende M. Effect of leukotriene D₄ on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. *Clin Allergy* 1986; 16: 289-297.
27. Okuda M, Watase T, Mesawa A, Liu CM. The role of leukotriene D₄ in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1998; 60: 537-540.
28. Pawankar R. Exploring the role of leukotriene receptor antagonist in the management of allergic rhinitis and comorbid asthma. *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 74-80.
29. Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1813-1821.
30. Malmstrom GP, Hampel FC, Weinstein SF, LaForces CF, Ratner PH, Malice MP. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1020-1028.
31. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917-922.
32. Meltzer E. Clinical evidence for antileukotriene therapy in the management of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88 (suppl): 23-29.
33. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF and Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 592-600.
34. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral antihistamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 61-68.
35. Wowarth PH. Leukotrienes in rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S133-S136.
36. Storm WW. Rethinking our approach to allergic rhinitis management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88 (suppl): 30-35.
37. Schultz A, Stuck BA, Feuring M, Hormann K, Wehling M. Novel approaches in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 21-27.