

# Gli antileucotrieni

FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS, LUIGI FERRARO

Clinica Pediatrica dell'Università di Perugia

*I leucotrieni sono sintetizzati a partire dall'acido arachidonico. I cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti costrittori della muscolatura circolare dei vasi e dei bronchi e sono tra i principali mediatori dell'asma. Antagonisti recettoriali dei cisteinil-leucotrieni si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'asma. Di questi il montelukast è stato utilizzato come antiasmatico di fondo anche in pediatria.*

L'importanza dei leucotrieni (LT) nella patogenesi dell'asma ha indotto la ricerca scientifica a sviluppare molecole capaci di impedirne la sintesi o di antagonizzarne i recettori. Negli ultimi anni si sono resi disponibili diversi composti dotati di tali azioni, e alcuni di essi sono già utilizzati come presidio farmacologico per il trattamento dell'asma<sup>1,3</sup>.

## SINTESI E METABOLISMO DEI LEUCOTRIENI

I LT sono prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico, acido grasso essenziale dei fosfolipidi di membrana di molti elementi cellulari<sup>4</sup>. L'acido arachidonico, rilasciato dai fosfolipidi di membrana grazie all'azione della fosfolipasi A<sub>2</sub>, può essere metabolizzato attraverso due vie enzimatiche principali: quella della ciclossigenasi, da cui derivano le prostaglandine e i trombossani, e quella della lipossigenasi, attraverso cui si formano i LT (Figura 1). Attraverso questa seconda via metabolica l'acido arachidonico viene trasformato, per azione combinata della 5-lipossigenasi (5-LO) e della sua proteina attivante (Five Lipoxygenase Activating Protein -FLAP-) a livello della membrana cellulare, in acido 5-idroperossieicosatetraenoico (5-HPETE) e in LTA<sub>4</sub>. Quest'ultimo composto risulta metabolicamente instabile e viene trasformato all'interno della cellula in LTB<sub>4</sub> e in LTC<sub>4</sub>, rispettivamente da un'idrolasi e da una sintasi. Entrambe le molecole vengono trasferite nell'ambiente extra-

ANTILEUKOTRIENES (Medico e Bambino 18, 41-46, 1999)

### Key words

Leukotrienes, Chronic asthma, Leukotriene receptor antagonists, Leukotriene synthesis inhibitors

### Summary

Leukotrienes play an important role in the etiopathogenesis of asthma. Leukotriene synthesis inhibitors and leukotriene receptor antagonists have been synthesised. Among these Zileuton, Zafirlukast, Pranlukast and Montelukast were shown to be effective in the treatment of chronic asthma, although only Montelukast has been approved for paediatric age. This molecule is effective in reducing exercise-induced bronchospasm, but studies were made only in patients with mild asthma and in the majority of patients the effect was partial. Specific indications for antileukotrienes may be patients with analgesic-induced asthma and patients with side effects due to inhaled steroids. Further studies are necessary to evaluate the indications and safety of these molecules in the paediatric age.

cellulare dove il LTC<sub>4</sub> è ulteriormente trasformato in maniera sequenziale in LTD<sub>4</sub> e in LTE<sub>4</sub>. Questi ultimi tre composti, caratterizzati dalla presenza di un residuo di cistina, sono denominati cisteinil-leucotrieni o sulfidopeptide-leucotrieni e sono distinti dal LTB<sub>4</sub>, sia per quanto riguarda la struttura chimica che per quanto riguarda l'attività biologica. Dal momento che il LTE<sub>4</sub> non subisce ulteriori processi di metabolizzazione e viene eliminato dal sangue pressoché totalmente attraverso il fegato e i reni, i livelli urinari costituiscono un indice attendibile del rilascio globale sistemico dei cisteinil-leucotrieni.

I LT sono sintetizzati in diverse cellule dell'organismo, quali i neutrofili, gli eosinofili, i monociti, le mastcellule e,

per quanto riguarda le vie aeree, nei macrofagi alveolari, nelle cellule epiteliali e nelle cellule endoteliali dei vasi polmonari (Tabella 1). La sintesi dei singoli leucotrieni da parte dei differenti tipi cellulari dipende dalla selettiva espressione degli enzimi implicati nelle diverse tappe metaboliche. Grazie a un particolare tipo di trasporto transmembrana il LTA<sub>4</sub> può essere rilasciato direttamente nell'ambiente extracellulare per poi essere metabolizzato da altre cellule (biosintesi transcellulare). Questo permette la sintesi del LTB<sub>4</sub> da parte degli eritrociti e delle cellule epiteliali bronchiali e quella del LTC<sub>4</sub> da parte delle piastrine e dell'endotelio, altrimenti impossibile per l'assenza dell'enzima 5-LO<sup>5</sup>.

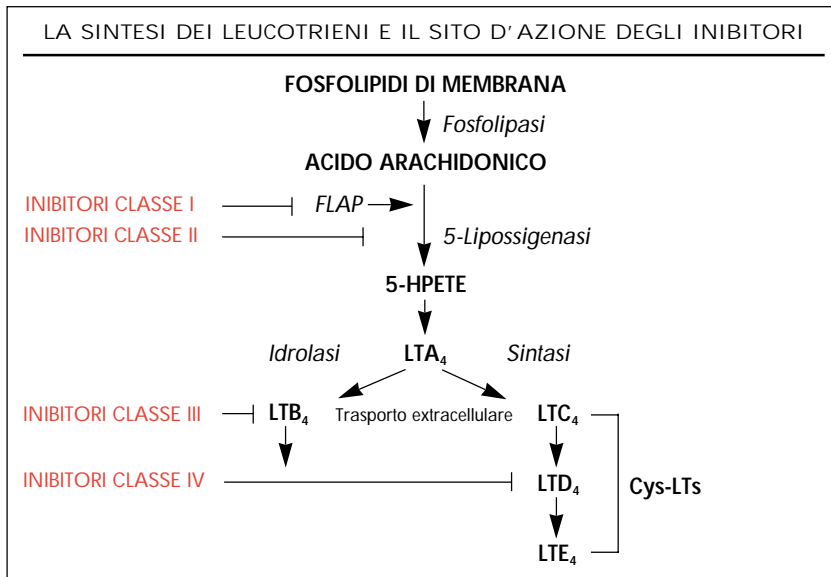


Figura 1

**ATTIVITÀ BIOLOGICA DEI LEUCOTRIENI**

Il  $LTB_4$  esplica la sua potente attività proinfiammatoria in quanto induce il reclutamento, l'attivazione e la migrazione di neutrofili, eosinofili e monociti. Inoltre stimola la formazione di interleuchina-5 da parte dei T linfociti e consente il rilascio di interleuchina-6 da parte dei monociti. L'effetto finale è un aumento della permeabilità microvascolare e delle secrezioni mucose<sup>6</sup>.

Al contrario i cisteinil-LT, in particolare il  $LTC_4$  e il  $LTD_4$ , sono potenti costrittori delle cellule muscolari lisce delle vie aeree e dei vasi sanguigni, con un'attività circa 1000 volte superiore a quella della metacolina e dell'istamina. Grazie alla sua maggiore stabilità metabolica, il  $LTE_4$  si caratterizza per un'azione meno potente ma più duratura. I cisteinil-LT esplicano inoltre, a carico dell'apparato respiratorio, altre funzioni: stimolano la secrezione di muco, aumentano la permeabilità vascolare, riducono la clearance mucociliare e mostrano anche complesse interazioni con altri mediatori infiammatori, in quanto stimolano la produzione di PAF nell'endotelio vasale e il rilascio dei neuropeptidi endogeni, contribuendo in tal modo al mantenimento dell'infiammazione neurogena<sup>7</sup>.

I LT esplicano la loro azione attraverso la stimolazione di specifici recettori presenti sulla membrana delle cellule bersaglio. I recettori per il  $LTB_4$  e per i cisteinil-LT sono distinti dal punto di vi-

sta strutturale e funzionale. Attualmente sono riconosciuti due isotipi recettoriali per i cisteinil-LT (Cys-LT1 e Cys-LT2), ma nell'uomo il recettore comune a livello bronchiale è costituito dal Cys-LT1<sup>8</sup>.

**ANTILEUCOTRIENI**

*Sono stati sintetizzati inibitori della sintesi di  $LTA_4$  (classe I e II) e antagonisti recettoriali di  $LTB_4$  e  $LTD_4$ . Questi ultimi sono i più sperimentati nella clinica dell'asma.*

Diverse osservazioni cliniche e sperimentali<sup>9,10</sup> dimostrano il ruolo dei LT nella patogenesi dell'asma: a) le cellule infiammatorie presenti nelle vie aeree sono capaci di produrre i LT; b) i LT sono aumentati nei liquidi biologici degli asmatici, sia in condizioni naturali sia in seguito a test di provocazione bronchiale; c) i LT partecipano nel determinare la broncoostruzione negli asmatici.

Nel corso degli ultimi anni sono stati sintetizzati numerosissimi "antileucotrieni", ma molti di questi sono stati ritirati per una scarsa efficacia o per potenziali problemi di tossicità. Le molecole finora approvate presentano caratteristiche peculiari: esplicano un'attività protettiva verso la broncoostruzione indotta da stimoli specifici quali l'esercizio, l'iperventilazione di aria fredda, l'inalazio-

ORIGINE DEI LEUCOTRIENI NEI VARI TIPI DI CELLULE

	$LTB_4$	$LTC_4$
<b>Sintesi cellulare</b>		
Neutrofili	+	
Macrofagi	+	
Monociti	+	+
Eosinofili		+
Mastcellule		+
<b>Sintesi transcellulare</b>		
Eritrociti	+	
T-linfociti	+	
Cellule endoteliali	+	+
Piastrine		+

Tabella I

ne di allergeni e l'ingestione di aspirina in pazienti sensibili a questo farmaco e manifestano un'azione broncodilatatrice additiva a quella dei beta2-agonisti. Diversi studi clinici a medio e lungo termine hanno dimostrato che gli antileucotrieni inducono un aumento dei valori della funzionalità respiratoria, limitano il consumo di altri farmaci antiasmatici e migliorano la qualità della vita<sup>11</sup>. L'attività esercitata dai vari antileucotrieni sui modelli di asma sperimentale e sulla malattia clinica è sintetizzata nella *Tabella II*.

Gli antileucotrieni possono essere suddivisi in quattro classi in base al meccanismo d'azione: 1) inibitori della FLAP; 2) inibitori della 5-LO; 3) antagonisti del  $LTB_4$ ; 4) antagonisti dei cisteinil-leucotrieni.

**Classe I: Inibitori della FLAP**

Le molecole appartenenti a questo gruppo si legano alla FLAP sulla membrana cellulare, impedendo l'interazione della 5-LO con la sua proteina attivante. Ciò non permette che il complesso 5-LO/FLAP possa agire sull'acido arachidonico per dare inizio alla sintesi dei LT<sup>12</sup>. I diversi composti utilizzati in fase sperimentale (ad esempio MK-886, MK-0591, BAYx1005) hanno fornito risultati modesti e sono stati pertanto abbandonati, ma altri prodotti sono attualmente in fase di sperimentazione.

**Classe II: Inibitori della 5-LO**

Le molecole appartenenti a questa classe agiscono, almeno in parte, attraverso meccanismi di ossido-riduzione. La 5-LO contiene un atomo di  $Fe^{3+}$  che viene inizialmente ridotto a  $Fe^{2+}$  quando l'enzima si lega al substrato e poi nuova-

## ATTIVITÀ DEGLI ANTILEUCOTRIENI NEI MODELLI DI ASMA INDOTTO E NELLA MALATTIA CLINICA

Agente	Allergene		Esercizio	Aria fredda	FANS	Iperreattività bronchiale	Asma clinico
	Fase precoce	Fase tardiva					
Inibitori della sintesi <i>Zileuton</i>	- (A)	- (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Antagonisti dei recettori <i>Zafirlukast</i>	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)			+ (A)
<i>Pranlukast</i>	+ (A)				+ (A)		+ (A)
<i>Montelukast</i>			+ (A/B)			+ (A)	+ (A/B)

+ = efficacia del farmaco; - = mancata attività del farmaco; (A) = adulti; (B): bambini; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

Tabella II

mente ossidato a Fe<sup>3+</sup> nella forma attiva dell'enzima<sup>15</sup>. Gli inibitori della 5-LO agirebbero riducendo il Fe<sup>3+</sup> prima dell'interazione dell'enzima con il substrato e rendendo pertanto inattivo l'enzima stesso. La sintesi di inibitori della 5-LO privi di attività ossido-riduttiva sembra avvalorare l'ipotesi che tali composti possano agire anche attraverso meccanismi diversi<sup>14</sup>. Alcune molecole con potente attività ossido-riduttiva si sono rivelate in grado di modificare irreversibilmente la 5-LO e di indurre tossicità, per cui l'attenzione della ricerca si è rivolta successivamente verso la sintesi di inibitori più deboli della 5-LO<sup>15</sup>.

Il composto A-64067 (*zileuton*) possiede una scarsa attività ossido-riducente e si è rivelato efficace in vari studi sull'uomo<sup>16</sup>. Il farmaco è in grado di attenuare la broncoostruzione indotta da specifici challenge, quali l'inalazione di aria fredda<sup>17</sup>, l'esercizio fisico<sup>18</sup> e la somministrazione di ASA nei soggetti sensibili all'aspirina<sup>19</sup>, in misura significativa rispetto al placebo. Sebbene il farmaco non abbia evidenziato un effetto protettivo nei confronti dello stimolo allergenico<sup>20</sup>, il numero degli eosinofili e la concentrazione dei LT nel liquido di lavaggio broncoalveolare dopo tale challenge sono risultati ridotti rispetto al placebo<sup>21</sup>.

L'efficacia clinica dello *zileuton* è stata dimostrata in diversi studi controllati. Il farmaco ha determinato un discreto effetto broncodilatatore in pazienti con asma lieve-moderato già a distanza di poche ore dalla prima somministrazione<sup>22,24</sup>. Trattamenti di durata variabile da 4 settimane a 6 mesi hanno indotto un incremento progressivo e parzialmente dose-dipendente del FEV1<sup>22</sup>, insieme con una significativa efficacia sui sintomi, sul consumo di broncodilatatori e sull'uso degli steroidi sistemici<sup>22,24</sup>. L'utilizzo dello *zileuton* per alcune settimane ha permesso di ridurre la reattività

bronchiale all'aria fredda<sup>25</sup>, mentre pochi giorni di terapia sono risultati sufficienti per diminuire il numero degli eosinofili e la concentrazione dei leucotrieni nel liquido di lavaggio broncoalveolare in pazienti con asma notturno<sup>26</sup>. Dati preliminari suggeriscono che l'aggiunta di *zileuton* al trattamento con steroidi a basse dosi permette un controllo clinico dell'asma simile a quello ottenuto con dosi doppie di steroidi<sup>27</sup>. Uno studio comparativo tra *zileuton* e teofillina somministrati per tre mesi in pazienti con asma moderato ha evidenziato che non esistono sostanziali differenze tra i due farmaci nel controllo dei sintomi e nei valori della funzionalità polmonare<sup>28</sup>. Inoltre in uno studio recente su asmatici sensibili all'aspirina l'aggiunta dello *zileuton* al trattamento in atto ha comportato un significativo miglioramento clinico dell'asma e dei sintomi rinitici associati<sup>29</sup>.

Lo *zileuton* è caratterizzato da un'emivita plasmatica relativamente breve e pertanto necessita di 4 somministrazioni giornaliere. Per ridurre la frequenza delle somministrazioni sono tuttora in fase di studio inibitori della 5-LO più selettivi e con un'emivita plasmatica più lunga, i quali possono essere somministrati meno frequentemente.

#### Classe III: Antagonisti del LTB<sub>4</sub>

I composti appartenenti a questo gruppo sono in grado di ridurre la broncoostruzione e di limitare l'afflusso degli eosinofili nei polmoni di animali in seguito a un challenge antigenico<sup>30</sup>. Sono attualmente in fase di sperimentazione antagonisti del LTB<sub>4</sub> molto potenti e specifici.

#### Classe IV: Antagonisti dei cisteinil-leucotrieni

Questi farmaci esplicano la loro azione agendo come inibitori competitivi del

recettore per il LTD<sub>4</sub> che nel polmone umano è comune per i cisteinil-LT<sup>31</sup>. Le molecole capaci di antagonizzare i cisteinil-LT inibiscono selettivamente i recettori Cys-LT<sub>1</sub>, mentre non sono al momento disponibili antagonisti dei recettori Cys-LT<sub>2</sub> di cui non è ben nota la funzione.

Gli antagonisti di prima generazione (ad esempio LY171883) presentavano diversi limiti quali scarsa biodisponibilità, emivita breve e modesta efficacia, mentre i successivi prodotti di sintesi (ad esempio SK&F 104,353) non erano attivi per via orale. I composti dell'ultima generazione presentano un'elevata affinità recettoriale e risultano pertanto molto più attivi rispetto ai prodotti iniziali<sup>32</sup>.

Il composto ICI-204,219 (*zafirlukast*) si è rivelato efficace ed è da poco registrato anche in Italia. Grazie alle sue caratteristiche farmacocinetiche può essere somministrato due volte al giorno<sup>33</sup>. Diversi studi dimostrano che dosi singole sono in grado di inibire la broncoostruzione indotta da svariati stimoli, quali il LTD<sub>4</sub> sia nei soggetti sani<sup>34</sup> che negli asmatici<sup>35</sup>, il PAF<sup>36</sup>, l'SO<sub>2</sub><sup>37</sup> e l'esercizio fisico<sup>38,39</sup>. La via di somministrazione sembra condizionare l'efficacia dello *zafirlukast*. La somministrazione orale infatti attenua sia la reazione immediata che la reazione tardiva dopo stimolo allergenico<sup>40,42</sup> e riduce il numero dei linfociti, dei basofili e dei macrofagi alveolari nel fluido di lavaggio broncoalveolare degli asmatici in maniera significativa rispetto al placebo<sup>43</sup>. L'inalazione del farmaco è invece in grado di bloccare la fase immediata<sup>44,45</sup> ma non quella tardiva<sup>45</sup> della risposta all'allergene, probabilmente come conseguenza della rapida clearance della molecola con tale via di somministrazione.

Il trattamento a dosaggi differenti (10, 20 e 40 mg al dì) per 6 settimane in

pazienti con asma moderato ha determinato un miglioramento dose-dipendente dei sintomi, della funzionalità respiratoria e dell'utilizzo di broncodilatatori<sup>46</sup>. Identici risultati clinici e un'evidente riduzione dei costi sanitari sono stati riscontrati in uno studio recente su adolescenti e adulti trattati per 13 settimane con dosi di 20 mg due volte al giorno<sup>47</sup>. Studi preliminari evidenziano infine un beneficio clinico quando zafirlukast è aggiunto al trattamento in pazienti con asma non controllato da steroidi inalati ad alte dosi<sup>48,49</sup>.

Il composto ONO-1078 (pranlukast)<sup>50</sup> è largamente utilizzato per il trattamento dell'asma in Giappone. Dosi singole sono risultate efficaci nel prevenire la broncostruzione indotta dallo stimolo allergenico<sup>51</sup> e dal dipirone in soggetti sensibili all'aspirina<sup>52</sup>.

Somministrato regolarmente per un periodo di 6 settimane alla dose di 450 mg due volte al dì in pazienti asmatici steroide-dipendenti, il farmaco ha permesso un considerevole risparmio degli steroidi senza peggioramento della funzionalità respiratoria e senza variazioni significative dei valori della proteina eosinofila cationica e dell'ossido nitrico espirato<sup>53</sup>. Analoghi risultati sono stati ottenuti in uno studio non controllato su pazienti con asma refrattario alla terapia steroidea trattati per 8 settimane con dosaggi più bassi (225 mg due volte al giorno)<sup>54</sup>.

*Il montelukast è l'unico antileucotriene sperimentato nel bambino, in acuzie o come broncodilatatore di fondo, per ridurre il fabbisogno di steroidi o di beta-mimetici, o in loro sostituzione.*

Il composto MK-0476 (montelukast) è un antagonista recettoriale specifico e potente<sup>55</sup>, recentemente registrato anche in Italia. Utilizzato a dosaggi variabili da 100 a 250 mg sia in dose singola<sup>56</sup> che in trattamenti prolungati<sup>57</sup>, il farmaco ha determinato un incremento significativo del FEV1 rispetto al placebo. Successivi studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco anche a dosaggi inferiori. Non è stata infatti riscontrata alcuna differenza nell'effetto protettivo verso la broncostruzione indotta dallo sforzo per dosaggi compresi tra 50 e 100 mg<sup>58</sup> e tra 10 e 50 mg<sup>59</sup>, mentre un effetto dose-risposta è presente con dosi più basse (0.4, 2 e 10 mg)<sup>59</sup>.

Un effetto dose-risposta è stato osservato anche in seguito a trattamenti prolungati. Dosi giornaliere di 10 e 50 mg hanno infatti dimostrato identica efficacia nel controllo dei sintomi e delle esacerbazioni asmatiche, ma sono risultate più attive rispetto a 2 mg e al placebo<sup>60</sup>. Una singola somministrazione serale (10 mg) di montelukast è stata più efficace del placebo nel migliorare i sintomi e la funzionalità respiratoria in pazienti con asma persistente<sup>61</sup>, nel ridurre la dose degli steroidi inalati in soggetti in trattamento cronico con tali farmaci<sup>62</sup> e nel migliorare il quadro clinico in asmatici intolleranti all'aspirina<sup>63</sup>.

Inoltre, in pazienti con asma lieve la stessa dose è risultata in grado di determinare una significativa protezione verso la broncostruzione indotta dall'esercizio durante le 12 settimane di trattamento, senza manifestare tolleranza verso tale effetto<sup>64</sup>.

Il montelukast è l'unico antagonista dei leucotrieni che può vantare una soddisfacente esperienza in età pediatrica. In bambini in età scolare la somministrazione serale di 5 mg per due mesi ha determinato un incremento medio del FEV1 dell'8.2% (3.5% nel gruppo placebo), minor uso di broncodilatatori, ridotto numero di esacerbazioni asmatiche, riduzione degli eosinofili periferici e miglioramento della qualità di vita significativamente differente dal placebo<sup>65</sup>. La somministrazione del farmaco per due giorni consecutivi in soggetti asmatici di età compresa tra 6 e 14 anni ha inoltre comportato una significativa attenuazione della broncostruzione da sforzo rispetto al placebo<sup>66</sup>. La capacità del montelukast di permettere un buon controllo clinico della malattia e contemporaneamente di ottenere una riduzione della reattività bronchiale allo sforzo rappresenta certamente un risultato non trascurabile. È necessario tuttavia sottolineare che gli studi in proposito hanno riguardato pazienti con asma lieve e che una protezione completa verso la broncostruzione da sforzo si è ottenuta solo in una minoranza dei soggetti (circa il 25%). Questo può avere importanti risvolti clinici e rende sicuramente necessaria una conferma dell'efficacia del farmaco anche in pazienti con asma di maggiore gravità.

Come per ogni nuovo presidio farmacologico, un'adeguata attenzione va posta ai problemi sulla sicurezza di impiego. I dati a nostra disposizione sembrano indicare che gli antileucotrieni disponibili sul mercato sono piuttosto sicuri.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono stati infatti modesti (cefalea, disturbi gastrointestinali, faringite e alterazioni reversibili delle transaminasi) e non differiscono in maniera significativa da quelli evidenziati con il placebo. Il rischio di tossicità epatica sembra essere particolarmente accentuato con lo zileuton, per cui è raccomandabile il controllo degli enzimi epatici soprattutto nei primi mesi di assunzione. Studi futuri a lungo termine potranno comunque portare ulteriori informazioni sui potenziali problemi avversi legati all'utilizzo di questi composti<sup>3</sup>.

#### COLLOCAZIONE DEGLI ANTILEUCOTRIENI NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA

Zileuton, zafirlukast, pranlukast e montelukast sono stati approvati in molte nazioni per il trattamento dell'asma in adulti e in bambini di età superiore a 12 anni, ma il montelukast è l'unico antileucotriene al momento approvato per l'età pediatrica.

Le recenti linee-guida internazionali prevedono l'utilizzo degli antileucotrieni come "alternativa" agli steroidi inalati per il trattamento di pazienti di età superiore a 12 anni con asma persistente lieve<sup>67</sup>. I dati della letteratura suggeriscono tuttavia che gli antileucotrieni potrebbero costituire un utile presidio terapeutico anche in altri casi, quali:

1. pazienti con asma moderato-grave che presentano effetti collaterali in seguito al trattamento con steroidi inalati;
2. pazienti con asma moderato-grave che non tollerano i beta2-agonisti long-acting o la teofillina in aggiunta agli steroidi;
3. pazienti con asma sensibile all'aspirina;
4. pazienti con scarsa aderenza al regime terapeutico con farmaci antinfiammatori per via inalatoria<sup>68</sup>.

Anche se non esistono al momento specifiche raccomandazioni sull'utilizzo degli antileucotrieni in età pediatrica, le recenti segnalazioni della letteratura sull'efficacia del montelukast nei bambini inducono a ritenere ragionevole un prossimo aggiornamento terapeutico anche in questa età.

#### Bibliografia

1. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP: Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J All*

- lery *Clin Immunol* 98, 1-13, 1996.
2. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM: Anti-leukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med* 127, 472-80, 1997.
  3. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW: The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1363-71, 1998.
  4. Arm JP, Lee TH: Chemical mediators: Leukotrienes and eicosanoids. In: Weiss EB, Stein M, *Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics*. Boston, Little Brown, 112-34, 1993.
  5. Thien FCK, Walters EH: Eicosanoids and asthma: an update. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 52, 271-88, 1995.
  6. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ: Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 323, 645-55, 1990.
  7. Arm JP, Lee TH: Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clin Sci* 84, 501-10, 1993.
  8. Coleman RA, Eglen RM, Jones RL, et al: Prostanoids and leukotriene receptors: a progress report from the UPHAR working parties on classification and nomenclature. *Adv Prostaglandin Tromboxane Leukot Res* 23, 283-5, 1995.
  9. Rachelefsky G: Childhood asthma and allergic rhinitis: The role of leukotrienes. *J Pediatr* 131, 348-55, 1997.
  10. de Benedictis FM, Troiani S: Il ruolo dei leucotrieni nelle malattie allergiche. *Riv Ital Broncopneumol Pediatr* 1, 110-3, 1998.
  11. Drazen J: Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. *Am Rev Respir Crit Care Med* 157, S233-7, 1998.
  12. Ford-Hutchinson AW: Activation of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. In: Chung KF, Barnes PJ, (Eds), *Pharmacology of the respiratory tract: experimental and clinical research*. New York, Marcel Dekker Inc., 375-414, 1993.
  13. Vierucci A, Lombardi E, Novembre E. Nuovi farmaci nella terapia dell'asma bronchiale. *Prospettive in Pediatria* 27, 75-86, 1997.
  14. McMillan RM, Bird TGC, Crawley GC, et al: Methoxyalkyl thiazoles: a novel series of potent, orally active and enantioselective inhibitors of 5-lipoxygenase. *Agents Actions* 34, 110-2, 1991.
  15. Rouzer CA, Riendeau D, Folguyret JP, et al: Inhibition of human leukocyte 5-lipoxygenase by a 4-hydroxybenzofuran, L-656,224. *Biochem Pharmacol* 41, 1365-73, 1991.
  16. Cohn J: Zileuton (A-64077): a 5-lipoxygenase inhibitor. In: Lewis A, Furst DE, (Eds), *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and clinical uses*, 367-90, 1994.
  17. Israel E, Demarkarian R, Rosemberg M, et al: The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold dry air. *N Engl J Med* 323, 1740-4, 1990.
  18. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, et al: Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 153, 931-5, 1996.
  19. Israel E, Fisher AR, Rosemberg MA, et al: The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 48, 1447-51, 1993.
  20. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, et al: The effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 46, 184-9, 1991.
  21. Kane GC, Pollice M, Kim CJ, et al: A controlled trial of the effect of the 5-lipoxygenase inhibitor, zileuton, on lung inflammation produced by segmental allergen challenge in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 97, 646-54, 1996.
  22. Israel E, Rubin P, Kemp JP, et al: The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma. *Ann Intern Med* 119, 1059-66, 1993.
  23. Israel E, Cohn J, Dubè L, Drazen JM: Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 275, 931-6, 1996.
  24. Liu MC, Dubè LM, Lancaster J, and the Zileuton Study Group: Acute and chronic effect of 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 98, 859-71, 1996.
  25. Fischer AR, McFadden CA, Frantz R, et al: Effect of chronic 5-lipoxygenase inhibition on airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 1203-7, 1995.
  26. Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, et al: Effect of 5-lipoxygenase inhibition of bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 897-905, 1995.
  27. O'Connor BJ, Godard P, Dube LM, et al: The comparative effect of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, plus low dose inhaled beclomethasone vs higher dose beclomethasone for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97, 250A, 1996.
  28. Schwartz HJ, Petty T, Dubè L, et al: A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma. *Arch Intern Med* 158, 141-8, 1998.
  29. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al: Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatic. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1187-94, 1998.
  30. Richards IM, Sun FF, Taylor BM, et al: Contribution of leukotriene B4 to airway inflammation and the effect of antagonists. *Ann NY Acad Sci* 629, 274-87, 1991.
  31. Bernstein PR: Chemistry and structure-activity relationships of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 157, S220-6, 1998.
  32. Aharony D: Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 157, S214-9, 1998.
  33. Adkins JC, Brogden RN: Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drug* 55, 121-44, 1998.
  34. Smith LJ, Geller S, Ebright L, et al: Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in normal subjects by oral LTD4 receptor antagonist ICI-204,219. *Am Rev Respir Dis* 141, 988-92, 1990.
  35. Smith LJ, Glass M, Minkwitz MC: Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: a concentration-effect study of ICI-204,219. *Clin Pharmacol Ther* 54, 430-6, 1993.
  36. Kidney JC, Ridge SM, Chung KF, Barnes PJ: Inhibition of platelet activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D4 receptor antagonist ICI-204,219. *J Allergy Clin Immunol* 147, 215-7, 1993.
  37. Lazarus SC, Wong HH, Watts MJ, et al: The leukotriene receptor antagonist zafirlukast inhibits sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 156, 1725-30, 1997.
  38. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST: Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI-204,219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 145, 746-9, 1992.
  39. Makker HK, Lau LC, Thomson HW, et al: The protective effect of cysteinyl-leukotriene D4 receptor antagonist ICI-204,219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 147, 1413-8, 1993.
  40. Taylor I, O'Shaughnessy K, Fuller R, Dolery C: Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyper-reactivity in atopic subjects. *Lancet* 337, 690-7, 1991.
  41. Findlay SR, Barden JM, Easley CB, Glass M: Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI-204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89, 1040-5, 1992.
  42. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, et al: 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* 155, 1856-63, 1997.
  43. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, et al: Effect of Zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1381-9, 1998.
  44. Nathan RA, Glass M, Minkwitz MC. Inhaled ICI-204,219 blocks antigen-induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma. *Chest* 105, 483-8, 1994.
  45. O'Shaughnessy KM, Taylor IK, O'Connor B, et al: Potent leukotriene D4 receptor antagonist ICI-204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase allergen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 147, 1431-5, 1993.
  46. Spector SL, Smith LJ, Glass M: Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI-204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 618-23, 1994.
  47. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al: Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 126, 177-83, 1997.
  48. Virchow J Chr, Hassall SM, Summerton L, et al: Reduction of asthma exacerbations with zafirlukast in patients on inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 10, Suppl 25, 420 (A 2717), 1997.
  49. Virchow J Chr, Hassall SM, Summerton L, Harris A: Improved asthma control over 6 weeks in patients on high dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 10, Suppl 25, 437 (AP 2804), 1997.
  50. Obata T, Nambu F, Kitagawa H, et al: ONO-1708: an antagonist of leukotrienes. *Adv Prostaglandin Tromboxane Leukot Res* 17, 540-3, 1987.
  51. Taniguchi Y, Tamura G, Honna M, et al: The effect of an oral leukotriene antagonist, ONO-1708, on allergen-induced immediate bronchoconstriction in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 92, 507-12, 1993.
  52. Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, et al: Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 254-7, 1994.

53. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al: Leukotriene antagonist prevents exacerbations of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 1235-40, 1997.
54. Yokoyama A, Kohno N, Sakai K, et al: Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids. *J Asthma* 35, 57-61, 1998.
55. Jones TR, Labelle M, Belley M, et al: Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 73, 191-201, 1995.
56. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, et al: Effect of montelukast (MK-0476), a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 52, 45-8, 1997.
57. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, et al: Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 98, 528-34, 1996.
58. Reiss TF, Hill J B, Harman E, et al: Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 52, 1030-5, 1997.
59. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, et al: 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* 62, 556-61, 1997.
60. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, et al: Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 11, 1232-9, 1998.
61. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al: Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 158, 1213-20, 1998.
62. Leff JA, Israel E, Noonan MJ, et al: Montelukast (MK-0476) allows tapering on inhaled corticosteroids in asthmatic patients while maintaining clinical stability. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 976 (Abstr), 1997.
63. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen SE, et al: Montelukast (MK-0476), a cys-LT1 receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 975 (Abstr), 1997.
64. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al: Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 339, 147-52, 1998.
65. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al: Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. A randomized, double-blind trial. *JAMA* 279, 1181-6, 1998.
66. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al: Montelukast, once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year old children with asthma. *J Pediatr* 133, 424-428, 1998.
67. Highlights of the Expert Panel Report II (1997): Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, Bethesda, MD. NIH Publication No 97-4051.
68. Magnussen H: Old guidelines and new treatments: time for an appraisal? *Eur Respir Rev* 8(54), 199-202, 1998.



## ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI

### INCONTRO NAZIONALE DEI DIPARTIMENTI MATERNO-INFANTILI

Todi, sabato 10 aprile 1999

*I Dipartimenti materno-infantili sono stati realizzati in un numero oramai non piccolo di sedi. I problemi che si pongono quotidianamente ai dirigenti meritano di essere affrontati non più singolarmente ma con la conoscenza di quanto avviene nel più vasto campo nazionale. Questo incontro vuole essere una prima presa di contatto fra i dirigenti, estesa ovviamente a chi è interessato al problema.*

#### Mattino: ore 9

Introduzione (C. Vannini, Perugia)

#### I PROBLEMI

I bisogni di assistenza e i modelli organizzativi possibili per affrontarli (G. Tamburlini, Trieste)

Un rapporto difficile: Dipartimento M.I. e Distretti (M. Farnetti, Cesena)

L'attribuzione del budget: al Dipartimento o al Distretto? (G. Ferretti, Roma)

La metodologia di lavoro: operare per progetti (P. Ghiotti, Torino)

#### Pomeriggio: ore 14.30

#### LE SOLUZIONI DATE AI PROBLEMI

(Commenti al come, nelle varie sedi, sono stati affrontati i problemi di cui sopra)

La Basilicata (N. D'Andrea); il Lazio (M.E. Trillo);

il Piemonte (A. Ravaglia); la Romagna (A. Alberti);

l'Umbria (C. Vannini); il Veneto (V. Murgia)

#### LE PROPOSTE

La formazione dei dirigenti e del personale (Gruppo di lavoro ACP)

Un'associazione dei D.M.I (C. Vannini, Perugia)

CONCLUSIONI (G.C. Biasini, Cesena)

#### INFORMAZIONI

1. Dr. Carlo Vannini, tel 075/88 58 254-252

2. Oppure ritagliare e spedire la sottostante scheda al dr. Carlo Vannini, Ospedale di Todi-Marsciano (PG)

Sono interessato ad avere informazioni sul convegno "Incontro Nazionale dei D.M.I."

Cognome ..... Nome .....

Indirizzo ..... Tel .....