

Los antileucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica

*Rosa Martínez López, Rubén Félix Toledo,
José M.^a Negro Álvarez*

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 (zileutón) o bien por bloqueo de los receptores de los cisteinil leucotrienos (montelukast, zafirlukast, pranlukast). 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, esto parece no tener relación causal con los fármacos,¹ sino reflejar el desmascaramiento de una vasculitis subyacente en los pacientes.

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el asma y la rinitis alérgica, ha dado lugar a nuevos estudios sobre la relación entre estas dos entidades patológicas y el nacimiento de la teoría de una única enfermedad de la vía aérea,^{2,3} lo que ha llevado a la realización de una serie de ensayos clínicos, en los que pacientes con rinitis alérgica han sido tratados con antileucotrienos, como hemos descrito en una reciente revisión de nuestro grupo,⁴ que pasamos a resumir a continuación.

1. ENSAYOS CLÍNICOS CON MONTELUKAST EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

1.1. MONOTERAPIA CON MONTELUKAST

En 5 ensayos clínicos, se determina la eficacia de la monoterapia con montelukast en el tratamiento de la rinitis alérgica (tabla I).

Van Adelsberg et al,⁵ evalúan, en un ensayo clínico de 2 semanas de duración, multicéntrico, randomizado doble ciego, controlado con placebo y controles positivos (loratadina 10 mg), el beneficio que aporta montelukast (10 mg), administrado en dosis única nocturna, en el tratamiento de la rinitis alérgica. Para ello utilizan 1214 pacientes, que dividen en 3 grupos de tratamiento (montelukast 10 mg, loratadina 10 mg y placebo). En el análisis de resultados observan una mejoría significativa en el control de los síntomas de la rinitis alérgica, en ambos grupos de tratamiento activo, una vez comparados con el grupo placebo. En los que reciben tratamiento con montelukast, además se observa una disminución en los niveles de eosinófilos en sangre periférica. En este ensayo se realiza una estimación para comparar resultados entre los grupos tratados con montelukast y loratadina, no encontrándose diferencias significativas en la mayoría de los parámetros cuestionados, pero decantándose por loratadina para el control de los síntomas oculares, y por montelukast en la disminución de la eosinofilia periférica.

Resultados equivalentes ofrecen otros ensayos clínicos con diseños similares.⁶⁻⁷

En un estudio realizado durante 4 semanas, en 1079 pacientes, se administran dosis diarias matutinas de montelukast 10 mg, loratadina 10 mg y placebo, observándose que los resultados obtenidos son superponibles a los hallados cuando la terapia se administra por la noche.⁸ Además al analizar los resultados semana a semana se encuentra una permanencia en el tiempo de los efectos de montelukast, a lo largo de todo

TABLA I. Ensayos clínicos con montelukast como monoterapia en el tratamiento de la rinitis alérgica.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN / DOSIS	VARIABLES
Van Adelsberg et al ⁵	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo y controles positivos.	Adultos de 15 a 82 años, con rinitis alérgica estacional (n=1214) M 10 mg (n=522) L 10 mg (n=171) P (n=521) Dosis única diaria, por la noche, durante 2 semanas, tras un periodo de 3-5 días de lavado con placebo.	Estudio de eficacia: Variable principal: reducción de la escala de síntomas totales nasales diurnos. Variables secundarias: reducción en las escalas de síntomas totales nasales nocturnos, síntomas individuales, oculares, evaluación global del paciente y el médico, el cuestionario de calidad de vida de Juniper (RQLQ) y los niveles de eosinofilia periférica.
Philip et al ⁶	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos de 15 a 81 años, con rinitis alérgica estacional (n = 1302) M 10 mg (n = 348) L 10 mg (n = 602) P (n = 352) Dosis única diaria, por la noche, durante 2 semanas, tras un periodo de 3-5 días de pretratamiento con placebo.	Estudio de eficacia: Variable principal: reducción de la escala de síntomas totales nasales diurnos. Variables secundarias: reducción en las escalas de síntomas totales nasales nocturnos, síntomas individuales, oculares, evaluación global del paciente y el médico, el cuestionario de calidad de vida de Juniper (RQLQ) y los niveles de eosinofilia periférica.
Philip et al ⁷	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Pacientes de 14 a 82 años, con rinitis alérgica estacional (n=2791) M 10 mg (n=813) L 10 mg (n=1275) P (n=1557) Dosis única diaria, durante dos semanas.	Estudio de eficacia: Reducción de la escala compuesta de síntomas nasales diarios, media de síntomas nasales diurnos y nocturnos.
Van Adelsberg et al ⁸	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo y controles positivos.	Adultos, con rinitis alérgica estacional (n=1079) M 10 mg L 10 mg placebo Dosis única diaria, por la noche, durante 4 semanas, tras un periodo de 3-5 días de pretratamiento con placebo.	Estudio de eficacia: Variable principal: reducción de la escala de síntomas totales nasales diurnos Variables secundarias: reducción en las escalas de síntomas totales nasales nocturnos, síntomas individuales, oculares, evaluación global del paciente y el médico, el cuestionario de calidad de vida de Juniper (RQLQ) y los niveles de eosinofilia periférica.
Chervinsky et al ⁹	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos con rinitis alérgica estacional (n=1862) M 10 mg (n=929) P (n=933) Dosis única diaria, por la noche, durante 2 semanas.	Estudio de eficacia: Variable principal: relación de los efectos del tratamiento con los recuentos de pólenes, y la escala de síntomas nasales diurnos.
McComas et al ¹⁵	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos, mayores de 15 años y niños de 2 a 14 años, con rinitis alérgica estacional. (n=4924) (>15 años) M 10 mg (n=1751) L 10 mg (n=1616) P (n=1557) (n=413) (2-14 años) M (n=280) P (n=133)	Estudio de seguridad y tolerancia: porcentaje de presentación de eventos considerados efectos adversos del fármaco.

M: montelukast; L: loratadina; P: placebo.

el periodo de estudio, mientras que los de loratadina van disminuyendo a lo largo de las semanas. Pero si esto es un resultado aislado o tiene relevancia clínica, es algo que debería confirmarse con la realización de nuevos estudios.

Chervinsky et al.,⁹ intentan ir más allá, evaluando la relación entre la exposición al alérgeno y el beneficio del tratamiento con montelukast. Estudian 1.862 pacientes que dividen de forma aleatoria en dos grupos de tratamiento. Unos son tratados con 10 mg de montelukast, mientras que otros reciben placebo. En este ensayo se utilizan como variables de eficacia del tratamiento una escala de síntomas y su relación con los niveles de pólenes a lo largo del periodo de estudio (dos semanas). Se observa una reducción significativa de los síntomas nasales en los pacientes tratados con montelukast, frente a los que reciben placebo, y una relación directa entre los efectos del tratamiento y los niveles de alérgeno, encontrando un mejor resultado en los pacientes expuestos a mayores recuentos de pólenes

1.2. TRATAMIENTO COMBINADO: MONTELUKAST MÁS ANTIHISTAMÍNICOS

En otra línea de investigación encontramos los ensayos clínicos diseñados para evaluar añadir un antileucotrieno (montelukast) al clásico tratamiento con antihistamínicos. En este sentido hallamos dos ensayos clínicos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo, en los que se comparan los efectos de 3 grupos de tratamiento, a saber: loratadina 10 mg, montelukast 10 mg y la asociación de ambos fármacos (tabla II).

El primero¹⁰ incluye 498 pacientes que reciben el tratamiento durante 2 semanas, encontrándose mejorías significativas en el control de los síntomas nasales y en la calidad de vida en los pacientes tratados con la terapia combinada, cuando se comparan con el grupo placebo. Los resultados, frente a placebo, de los grupos que reciben loratadina 10 mg o montelukast 10mg y 20 mg, muestran reducciones sólo en algunos de los puntos evaluados; por ejemplo no se hallan diferencias en la variable principal (escala de síntomas nasales diurnos). En este ensayo no se realiza un estudio comparativo de los resultados obtenidos entre la terapia combinada y los grupos de monoterapia. Tampoco se observan mayores beneficios al duplicar la dosis habitual de montelukast.

Nayak et al¹¹ diseñan un estudio similar con 907 pacientes, donde se encuentra mejoría significativa de los síntomas en los tres grupos de tratamiento activo, tanto en la combinación montelukast+loratadina como en la monoterapia con ambos fármacos. Aunque se observa una mejoría en el grupo de tratamiento combinado con respecto a los grupos de monoterapia, esta no se muestra estadísticamente significativa.

Kurowski et al¹² evalúan el efecto profiláctico de los antileucotrienos administrados de forma preestacional, incluyendo en su estudio 60 pacientes, que dividen de forma aleatorizada en 4 grupos de tratamiento: 1) placebo preestacional 6 semanas y cetirizina 10 mg + montelukast 10 mg en la estación polínica (6 semanas); 2) montelukast 10 mg; 3) cetirizina 10 mg y 4) montelukast 10mg + cetirizina 10 mg. La combinación de montelukast y cetirizina preestacional se demuestra eficiente en la reducción de la mayoría de los síntomas de rinitis, incluida la congestión nasal y contribuye a retrasar la aparición de los síntomas.

1.3. MONTELUKAST VERSUS CORTIOESTEROIDES (TABLA III)

Pullerits et al¹³ dividen 62 pacientes con rinitis alérgica estacional en 4 grupos de tratamiento: 1) propionato de fluticasona (PF) acuoso intranasal a dosis de 200 mcg, 2) montelukast 10 mg oral, 3) montelukast 10 mg y loratadina 10 mg oral y 4) placebo, administrados en dosis única diaria, por la mañana durante 50 días. Para realizar el análisis de los resultados dividen el tiempo de duración del estudio en 3 periodos, encontrándose disminuciones significativas de los síntomas nasales diurnos, comparado con placebo, en los 3 periodos de estudio, para los grupos de tratamiento 1 y 3. En el grupo 2, sólo se observa reducción significativa de los síntomas en el tercer periodo (a partir de la sexta semana). En el análisis comparativo PF se demuestra superior que la monoterapia con montelukast en los tres periodos y significativamente mejor que la terapia combinada, en el control de los síntomas nocturnos, durante el segundo periodo (época de máxima polinización). No se encuentran diferencias significativas entre la terapia combinada y PF en el control de los síntomas diurnos. También se realizan biopsias de mucosa nasal antes de iniciar el tratamiento y durante la estación polínica, hallándose que el aumento de eosinófilos

TABLA II. Ensayos clínicos con doble terapia (montelukast más antihistamínico), en el tratamiento de la rinitis alérgica.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN / DOSIS	VARIABLES
Meltzer et al ¹⁰	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos de 15 a 75 años, con rinitis alérgica estacional. (n=460) M 10 mg (n=95) M 20 mg (n=95) L 10 mg (n=92) M 10 mg + L 10mg (n=90) P (n = 91) Dosis única diaria, por la noche, durante 2 semanas, tras un periodo de 1 semana de lavado con placebo.	Estudio de eficacia: Variable principal: reducción de la escala de síntomas totales nasales diurnos. Variables secundarias: reducción en las escalas de síntomas totales nasales nocturnos, síntomas individuales, oculares, evaluación global del paciente y el médico, efectos del tratamiento en las primeras 24 horas y el cuestionario de calidad de vida de Juniper (RQLQ).
Nayak et al ¹¹	Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos de 15 a 82 años, con rinitis alérgica estacional. (n=907) M 10 mg (n=155) L 10 mg (n=301) M 10 mg + L 10mg (n=302) P (n=149) Dosis única diaria, por la noche, durante 2 semanas, tras un periodo de 1 semana de lavado con placebo.	Estudio de eficacia: Variable principal: reducción de la escala de síntomas totales nasales diurnos. Variables secundarias: reducción en las escalas de síntomas totales nasales nocturnos, síntomas individuales, oculares, evaluación global del paciente y el médico y el cuestionario de calidad de vida de Juniper (RQLQ).
Kurowski et al ¹²	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	Adultos de 18 a 35 años, con rinitis alérgica estacional. (n=60) Grupo A (n=11): placebo preestacional (6 semanas) + C 10 mg y M 10 mg estacional (6 semanas) Grupo B (n=11): M 10 mg + placebo Grupo C (n=19): C 10 mg + placebo Grupo D (n=19): C 10 mg + M 10 mg Dosis única diaria, por la noche, durante 12 semanas (6 semanas anteriores y 6 semanas posteriores al inicio previsto de la estación polínica)	Variables de eficacia: Escala de síntomas rinoconjuntivales diarios. Recuento de células inflamatorias, proteína catiónica de eosinófilo y triptasa mastocitaria en lavados nasales.

M: montelukast; L: loratadina; C: cetirizina.

en la mucosa nasal en plena estación, es significativamente menor en los pacientes tratados con PF.

Di Lorenzio et al¹⁴ diseñan un ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos comparando la eficacia en 5 grupos de tratamiento: 1) propionato de fluticasona (PF) acuoso intranasal 200 mcg al día, 2) PF + cetirizina 10 mg al día, 3) PF + montelukast 10 mg al día, 4) cetirizina 10 mg + montelukast 10 mg y 5) placebo, administrados durante 6 semanas. Todos los grupos de tratamiento activo, muestran reducción en la escala de síntomas nasales totales y en síntomas como la rinorrea, los estornudos o el picor nasal, comparados con el grupo placebo. Sin

embargo, solo los grupos de pacientes tratados con PF en monoterapia o en combinación con otros fármacos obtienen mejoras significativas en el control de la congestión nasal. En el estudio comparativo, destaca el realizado entre la monoterapia con PF y el tratamiento combinado cetirizina + montelukast, cuyos resultados muestran un descenso significativo de la escala de síntomas totales y mejoría de la congestión nasal.

2.4. SEGURIDAD Y TOLERANCIA

La tolerancia de montelukast es similar a la mostrada con placebo, según los estudios

TABLA III. Ensayos clínicos con montelukast, comparado con tratamiento con corticoides tópicos.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN / DOSIS	VARIABLES
Pullerits et al ¹³	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.	Adultos (15-49 años) con rinitis alérgica estacional. (n=62) PF 200 mcg (n=33) M 10 mg (n=16) M 10 mg + L 10 mg (n=15) P (n=11) Dosis única diaria por la mañana durante 50 días, dentro de la estación polínica.	Estudio de eficacia: Reducción de la escala de síntomas nasales diurnos y nocturnos. Disminución de infiltrado inflamatorio eosinofílico en biopsias recogidas antes del tratamiento y durante la estación polínica.
Di Lorenzo et al ¹⁴	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.	Pacientes (12-50 años) con rinitis alérgica estacional. (n=100) PF 200 mcg (n=20) PF 200 mcg + C 10 mg (n=20) PF 200 mcg + M 10 mg (n=20) M 10 mg + C 10 mg (n=20) P (n=20) Dosis única diaria por la mañana durante 50 días, dentro de la estación polínica.	Estudio de eficacia: Reducción de la escala de síntomas nasales diarios. Recuento de eosinófilos y ECP en lavados nasales.

M: montelukast; L: loratadina; C: cetirizina; PF: propionato de fluticasona acuoso intranasal; P: placebo

realizados, encontrando como principales efectos secundarios: cefalea, boca seca, astenia y somnolencia. Destaca un estudio multicéntrico, McComas et al.¹⁵ que incluye 413 pacientes pediátricos con rinitis alérgica (2-14 años) y cuyos resultados se muestran en las tablas IV y V.

TABLA IV. Principales efectos secundarios de montelukast en adultos, en porcentaje (%).

	MONTELUKAST	LORATADINA	PLACEBO
Cefalea	1.1	1.7	1.7
Boca seca	0.3	0.7	0.4
Astenia	0.5	0.7	0.1
Somnolencia	0.1	0.4	0.5
Analíticos	0.4	0.5	0.6

TABLA V. Efectos secundarios de montelukast en niños, en porcentaje (%).

	MONTELUKAST	PLACEBO
Dolor abdominal	0.7	0.0
Diarrea	0.0	0.8
Náuseas	0.7	0.7
Cefalea	0.7	0.0
Alteraciones del sueño	0.0	0.8
Hipercinesia	0.0	0.8
Somnolencia	0.4	0.8
Dermatitis	0.0	0.8
Analíticos	0.4	1.6

2. ENSAYOS CLÍNICOS CON ZAFIRLUKAST EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo evalúan la eficacia de zafirlukast en el tratamiento de la rinitis alérgica.

Donnelly et al¹⁶ realizan un estudio con 164 pacientes que dividen en 4 grupos de tratamiento, a los que administran dosis crecientes de zafirlukast, vía oral (10, 20, 40 y 100 mg) y 1 grupo placebo. El estudio demuestra una disminución significativa de la congestión nasal, estornudos y rinorrea en los pacientes que reciben dosis de 20 y 40 mg. La dosis mínima efectiva se estableció en 20 mg al día.

Pullerits et al¹⁷ realizan un estudio durante 50 días que compara la eficacia de zafirlukast frente a placebo, utilizando dipropionato de beclometasona como control positivo. Se incluyen 33 pacientes con rinitis alérgica de los cuales 11 reciben dipropionato de beclometasona (100 mcg en cada fosa nasal dos veces al día), un número similar siguen tratamiento con zafirlukast 20 mg dos veces al día por vía oral, y otros 11 placebo. Solamente en el grupo de pacientes tratados con beclometasona se encuentran mejorías significativas en el control de los síntomas nasales. Los tratados con zafirlukast y placebo, presentan un aumento del número de eosinófilos activados en las biopsias de mucosa nasal de control, lo que no sucede en los que reciben beclometasona.

3. CONCLUSIONES

a) Son pocos los estudios sobre el beneficio que puede aportar la introducción de los antileucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica, además los realizados muestran resultados controvertidos y, en ocasiones, contradictorios.

b) Según los resultados de los estudios realizados:

1. Montelukast parece ser eficaz en el control de los síntomas, tanto diurnos como nocturnos, de la rinitis alérgica, y produce un aumento en la calidad de vida de los pacientes cuando se compara con placebo, con un perfil de seguridad similar al de éste, incluso en la edad pediátrica. Estos resultados pueden ser comparables a los obtenidos con loratadina, excepto para los síntomas nocturnos, donde montelukast parece ser más beneficioso, cuando se administra durante la estación polínica.

2. Se ha postulado una mayor permanencia de sus efectos cuando el tratamiento es prolongado.

3. La dosis recomendada es de 10 mg al día, en toma única, lo que facilita el cumplimiento del tratamiento. Dosis mayores no han demostrado producir mejores beneficios.

4. La combinación de antileucotrieno y antihistamínico no parece ofrecer mejores resultados que la monoterapia con ambos fármacos, y resulta menos eficaz que el tratamiento con corticoesteroides tópicos para el control de los síntomas de la rinitis alérgica.

5. El empleo de la terapia combinada (antileucotrieno + antihistamínico), de forma preestacional, podría favorecer el retraso del comienzo de los síntomas.

c) No hay ensayos en pacientes con rinitis alérgica perenne.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. PRICE D. *Tolerability of montelukast*. Drugs 2000; 59 (suppl 1): 35-42.
2. HOLGATE S, SAMPSON A. *Antileukotriene therapy*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 147-153.
3. GROSSMAN J. *One airway, one disease*. Chest 1997; 111: 11-16.
4. MARTÍNEZ LÓPEZ R, FÉLIX TOLEDO R, NEGRO ÁLVAREZ JM, RAMÍREZ HERNÁNDEZ M, MÉRIDA FERNÁNDEZ C. *¿Son útiles los Antileucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica? Revisión de la bibliografía*. Alergol Immunol Clin 2004 (en prensa).
5. VAN ADELSBERG J, PHILIP G, LAFORCE CF, WEINSTEIN SF, MENTEN J, MALICE MP, et al. *Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit*

of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 2: 214-222.

6. PHILIP G, MALMSTROM K, HAMPEL FC JR, WENSTEIN SF, LAFORCE CF, RATNER PH, et al. *Montelukast treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring*. Clin Exp Allergy 2002; 32: 7: 1020-1028.
7. PHILIP G, WEINSTEIN SF, MALMSTROM K, MARCHAL JL, REISS TF. *Montelukast improves daily composite symptoms score in patients with seasonal allergic rhinitis in double-blind, randomized, placebo-controlled studies*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 8: A327.
8. VAN ADELSBERG J, PHILIP G, PEDINOFF AJ, MELTZER EO, RATNER PH, MENTEN J, et al. *Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period*. Allergy 2003; 58: 12: 1268-1276.
9. CHERVINSKY P, PHILIP G, MALICE MP, BARDELAS J, NAYAK A, MARCHAL JL, et al. *Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 3: 367-373.
10. MELTZER EO, MALMSTROM K, LU S, PRENNER BM, WEI LX, WEINSTEIN SF, et al. *Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 5: 917-922.
11. NAYAK AS, PHILIP G, LU S, MALICE MP, REISS TF. *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; 8: 6: 592-600.
12. KUROWSKI M, KUNA P, GORSKI P. *Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation*. Allergy 2004; 59: 280-288.
13. PULLERITS T, PRAKS L, RISTIOJA V AND LOTVALL J. *Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene, and combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 6: 949-955.
14. DI LORENZO G, PACOR ML, PELLITTERI ME, MORICI G, DI GREGOLI A, LO BLANCO C, et al. *Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in monotherapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2004; 34: 2: 259-267.
15. MCCOMAS J, NOONAN G, PHILIP G, MALICE M, MENTEN J, VAN ADELSBERG J, et al. *Safety and tolerability of montelukast in patients with seasonal allergic rhinitis: adults and children as young as age 2 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 1: 131.
16. DONNELLY AL, GLASS M, MINKWITZ MC, CASALE TB. *The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 6: 1734-1739.
17. PULLERITS T, PRAKS L, SKOOGH BE, ANI R, LOTVALL J. *Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 6: 1814-1818.