

# Bronşial Astma Tedavisinde Yeni Ufuklar

İpek TÜRKTAŞ\*

\*Doç.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji BD, ANKARA

Bronşial astma tedavisinde 100 yıllık ilaçların günümüzde hala kullanılmakta olduğunu, ancak zaman içinde bu ilaçların etkinlik ve güvenilirliği yanısıra, kullanım şekilleri ile ilgili büyük değişiklikler yapıldığını görmekteyiz. Örneğin çok eski yıllardan beri tedavide yer alan beta-2 agonistlerin daha selektif ve uzun etkili geliştirilmiş, steroidlerin biyoyararlanımı yüksek, topikal kullanıma uygun, çok daha az yan etkili bileşikleri bulunmuştur. Günümüzde moleküler biyolojideki ilerlemeler, astmanın daha iyi anlaşılmasını sağlamakta, bu da yeni tedavi şekillerinin gelişimine neden olmaktadır.

## Lökotrien Antagonisti İlaçlar (1,2)

Lökotrienlerin (LT) etkileri, ya reseptörleri düzeyinde bloke edilerek ya da sentezlerinin inhibisyonu ile önlenir. Lökotrien reseptör antagonistleri ile lökotrien sentez inhibitörleri allerjen, soğuk hava, egzersiz ve aspirin ile tetiklenen astma ataklarını önlemektedir.

### 1. LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ:

Lökotrienler 2 grup reseptör aracılığı ile etkilerini gösterirler. Bunlardan LT B4 için BLT reseptörleri, sisteinil lökotrienler (LT C4, D4, E4) için de CysLT (CysLT-1 ve CysLT-2) reseptörleri tanımlanmıştır. Bu gruptaki ilaçlar (Zafirlukast, MK-679/MK-571 ve MK-476: Montelukast, SKB-104353, ONO-1078, RG-12525 ve BAY-X7195) sadece CysLT-1 reseptörleri aracılığı ile etki gösterirler, yani LTC4, D4 ve E4 için spesifiktirler. Buna rağmen hem 5-lipooksijenaz hem de FLAP inhibitörlerinden daha etkili oldukları gösterilmiştir. Bu ilaçların genel olarak bronkodilatör etkiden ziyade bronkokonstrüksiyona karşı koruyucu oldukları ("anti-bronkokonstrüktör") bilinmekteyse de, astmalılarda yapılan bazı çalışmalarda büyük ve küçük hava yollarında yaklaşık %10'luk bir genişleme sağladığı da gösterilmiştir. Normal kişilerde böyle bir etki ortaya çıkmaz.

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.İpek TÜRKTAŞ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Allerji BD, ANKARA

Bunun sebebi astmalı kişilerin solunum yollarındaki inflamasyona bağlı sentezlenen endojen lökotrienlerin, bir dereceye kadar tonik bronkokonstrüksiyondan sorumlu olmalarıdır.

2. LÖKOTRIEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ: Bu grup ilaçlar (Zileuton, MK-886, MK-591, D-2138 ve BAY-X1005) LT B4, C4, D4, E4 ve 5-HETE yapımını bloke ederler. İnsanlarda yapılan çalışmalarda enzim inhibitörleri lökotrien biyosentezini inhibe etmekte kısmen etkili bulunmuştur.

Aspirine bağlı gelişen astmaya etkileri: Astmalı hastaların yaklaşık %2-5'i aspirine duyarlıdır. Bu hastalarda hem reseptör antagonistleri hem de sentez inhibitörleri aspirin ile tetiklenen bronkospazmı önlemektedir. Ancak bu ilaçların aspirin duyarlı astmalı hastalarda profilaktik kullanımı ile ilgili bugüne kadar yapılmış yeterli araştırma yoktur.

Kronik astmadaki etkileri: Bu konudaki araştırmalar da yeterli değildir. Zafirlukast (40 ve 160 mg/gün) ve zileuton (2.4 g/gün) ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bu ilaçların semptom skorlamaları ile bronkodilatör gereksinimini azalttığı, solunum fonksiyon testlerini düzelttiği ve steroid bağımlı hastalarda oral steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir. Kromolin sodyum (1600 mcg/gün) ve zafirlukast (40 mg/gün) ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada hafif-orta derecede şiddetli astmada iki ilaç arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Zileuton'un 1600 ve 2400 mg/gün dozlarında 14 hafta süreyle kullanıldığında, 400 mcg/gün dozunda verilen beclomethasone dipropionate den daha az etkili olduğu görülmüştür.

Güvenilirlik: Bu ilaçlar çok iyi tolere edilmekteyse de bazı hastalarda baş ağrısı ve gastrointestinal sistem bozuklukları bildirilmektedir. Ancak zileuton ile ilaca bağlı hepatit insidansı %3 olduğundan bu ilaçla tedaviye başlandığında, ilk yıl karaciğer fonksiyon testlerinin 2 hafta arayla izlenmesi önerilmektedir.

Lökotrien antagonisti ilaçlar ile her hastada aynı klinik etki ortaya çıkmadığı, bu ilaçlara karşı hastalar arasında önemli derecede bireysel farklılıklar olduğu or-

taya çıkmıştır. Bugün için bu ilaçların aspirine duyarlı astma gibi bazı spesifik astma formlarında faydalı oldukları kesinleşmiştir. En son yayınlanan uluslararası astma tedavi konsensus raporunda da hafif derecede şiddetli-persistan astmanın profilaktik tedavisinde kromolin sodyum ve nedokromil ile birlikte yer aldığı görülmektedir. Buna rağmen bu grup ilaçların eozinofil inflamasyonuna etkileri net bir şekilde gösterilmeden, "anti-inflamatuar" etkili kabul edilmemeleri gerektiği unutulmamalıdır.

### **Muskarinik Reseptör Antagonisti (3)**

Antikolinergik ipratropium bromide selektif olmayan bir muskarinik reseptör antagonistidir ve hem M2 hem de M3 reseptörlerine bağlanır. Ancak kronik solunum yolu inflamasyonunun tedavisinde selektif M3 reseptör antagonistleri ya da M2 reseptör agonistleri kullanmanın daha avantajlı olacağı açıktır. Son yıllarda geliştirilen antikolinergik tiotropium hem M2 hem de M3 reseptörlerine bağlanmakta fakat M2 reseptörlerinden hızla ayrılarak, uzun etkili M3 reseptör antagonist olarak etki göstermektedir. Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda yapılan klinik araştırmalarda bu tedavinin, selektif olmayan antikolinergiklerden daha etkili olduğu bildirilmektedir.

### **Fosfodiesteraz İzoenzim İnhibitörleri (4,5)**

Astma tedavisinde çok uzun süredir kullanılmakta olan teofilinin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılma-ş değildir. Buna rağmen anti-inflamatuar ve immünomodülatör özellikte, hafif bronkodilatör etkili, selektif olmayan bir fosfodiesteraz (FDE) enzim inhibitörü olduğu bilinmektedir. Bu enzimin iskelet, kalp ve damar kaslarında mevcut olmayıp, sadece solunum yollarında bulunan çeşitli izoenzimleri vardır. Bu izoenzimleri daha selektif ve spesifik olarak inhibe eden bileşikler de anti-inflamatuar özellikte olup, teofilinden daha az yan etkiye sahiptirler. Selektif FDE izoenzim inhibitörlerinin bir kısmı FDE Ia (Zaprinast), FDE III (Milrinone, Cilostamide), FDE IV (Rolipram) ya da hem III hem de IV (Tolafentrine) izoenzimlerini inhibe etmektedir. FDE inhibitörleri adenylate ve guanylate cyclase aktivatörleri ile sinerjist etkilidir. Bu nedenle endojen (prostoglandin E2, prostasiklin, vazoaaktif intestinal peptit, sirkülatur katekolaminler) ve eksojen (beta-2 adrenerjik agonistler) bronkodilatörlere yanıtı arttırabilirler. İnsanlarda solunum yollarında en fazla düz kas relaksasyonu yapanlar PDE III ve PDE IV izoenzim inhibitörleridir. Çeşitli selektif ve yarı selektif PDE III ve IV inhibitörlerinin oral ve inhaler formları halen araştırılmaktadır. Astmada klinik etkinliği kanıtlanmış ve klasik tedaviye girmiş bir FDE izoenzim inhibitörü henüz tam olarak geliştirilmemişse de, bu grup bileşikler ilerisi için en çok ümit veren ilaçlar arasında sayılmaktadır.

### **Lidokain (6)**

Lidokain eozinofil aktivasyonunu inhibe edebilmek ve bu nedenle astmayı tedavi edebileceği düşünülmek-

tedir. Nebülize lidokain (40-160 mg. günde 4 kez) steroide bağımlı ağır astmalı hastalarda 12.2 ay boyunca kullanılmış, 20 hastadan 13'ü çalışma süresince kullandıkları oral steroidi tamamen kesebilmişlerdir. İntravenöz lidokain ve oral mexiletine'nin refleks bronkokonstrüksiyonu önlediği gösterilmiş ve bu nedenle astmalılara yapılacak elektif entübasyon ya da bronkoskopi için kullanımının faydalı olacağı belirtilmiştir.

### **Platelet-Aktive Eden Faktör (PAF) Antagonistleri (7)**

Fosfolipaz-A2 aracılığı ile membran fosfolipidlerinden sentezlenen PAF'ın bronşial inflamasyonda çok önemli rolü olmasına rağmen, yapılan çalışmalar PAF antagonistlerinin allerjen uyarısı ile ortaya çıkan bronkospazma karşı koruyucu olmadığını göstermiştir. Bu ilaçların oral kullanımı avantaj olarak görülebilirse de, PAF'ın, embriyonun uterusu implantasyonu gibi bir çok normal fizyolojik olayda da rolü olduğu bilindiğinden, yan etkiler kullanımını sınırlayacaktır.

### **Nörokinin (Taşikinin) Reseptör Antagonistleri (8)**

Solunum yolları duyu sinirlerinden nörokinin A (NK-A), substance P (SP), calcitonin gen related peptide gibi bazı nöropeptitler salgılanır. Bunlardan NK-A nörokinin-2 (NK-2) reseptörleri üzerinden, SP ise nörokinin-1 (NK-1) reseptörleri üzerinden etki eder. Bronkokonstrüksiyon yanı sıra, solunum yollarında vazodilatasyon ve ödeme de neden olan bu nöropeptidler, astma ve kronik öksürükteki nörojenik inflamasyonun en önemli mediatörleridirler. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, nörokinin reseptör antagonistlerinden MDL-103,392A hem NK-1 hem de NK-2 reseptörlerini inhibe ederek, plazma protein ekstravazasyonunu azaltır. Diğer bir NK-1 ve NK-2 reseptör antagonisti olan FK-224, bradikininin duyu sinirlerinden nörokinin salgılamasını inhibe etmesine rağmen, hafif astmalı 14 hastada hipertonic salin inhalasyonuna bağlı öksürüğü önemli oranda antagonize etmemiştir. Aynı sonuç selektif NK-1 reseptör antagonisti CP-99,994 ile de alınmıştır. NK-2 reseptör antagonisti olan SR-48968 aerolize citric asit ile stimüle edilen öksürüğü inhibe eder. SR-48968'in bu antitüsif etkisi kodeinden 16 kat daha potenttir. Selektif NK-1 reseptör antagonisti FK-888, koruyucu olarak verildiğinde egzersize bağlı astmayı hafif derecede önlemiştir. Nörokinin reseptör antagonistleri solunum yollarının nörojenik inflamasyonunu etkileyerek özellikle şiddetli ve "brittle" astmada faydalı olacak gibi görünmektedirler. Daha hafif şiddetteki astma formlarında nörojenik inflamasyonun rolü henüz çok açık olmadığından, bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

### **İnhaler Diüretikler (9)**

Furosemid gibi diüretikler inhalasyon yoluyla kullanıldığında allerjen, egzersiz, soğuk hava, distile su,

hipertonik salin ve metabisüfit ile ortaya çıkan bronkokonstrüksiyona karşı koruyucu etki gösterirler. Mekanizma tam olarak anlaşılammışsa da, bu etkinin, bronş epitelinden sodyum, potasyum ve klorid transportunun inhibisyonu ile sınırlı olmadığı düşünülmektedir. Furosemidin nörorefleks mekanizmalarını kısmen de olsa etkileyerek taşikininlere karşı koruyucu olduğunu, ayrıca mast hücre fonksiyonlarını direkt ya da indirekt etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır. Ayrıca solunum yollarında prostoglandin E2 gibi bronkospazma karşı koruyucu prostoglandinlerin salınımına neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu etki indometazin ile in vitro bloke edilebilmektedir.

### **Atrial Natriüretik Peptit (10)**

İnsanlarda doğal olarak bulunan bu bileşik guanil siklaz üzerinden cGMP yapımını etkileyerek bronkodilatasyon yapar. Beta-2 agonistler cAMP üzerinden etki ettikleri için, beta blokör kullanan kişilerde alternatif bir bronkodilatör olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Natriüretik bir peptit olan urodilatin'in 60 ng/kg/dak. infüzyonla verildiğinde potent bir bronkodilatör olduğu görülmüştür. Atrial natriüretik peptit analogları ile yapılan araştırmalar sürmektedir.

### **Heparin ve Triptaz İnhibitörleri (11,12)**

Heparin mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder. Bu etkisini mast hücrelerinde inositol trifosfat reseptörlerini bloke ederek gösterdiği düşünülmektedir. İnhaler heparin (1000 U/kg) egzersize bağlı gelişen bronkokonstrüksiyonu önlerken, histamine bağlı gelişen bronkokonstrüksiyonu etkilememiştir. Bu doz koagülasyon parametrelerini değiştirmemiştir. Başka bir çalışmada da egzersizden 3 saat önce inhale ettirilen heparinin kromolinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca steroid bağımlı hastalarda steroid dozunu azaltıcı etkisi de vardır.

Triptaz histamine bağlı düz kas kontraksiyonunu arttıran ve solunum yolu inflamasyonunda yer alan önemli bir mediatördür. Triptaz inhibitörlerinin hayvan deneylerinde bronşial hiperreaktivite (BHR), damar geçirgenliği ve eozinofil infiltrasyonunu etkileyebileceği gösterildiğinden, astmada tedavi edici rolü olduğu düşünülmekte, bu konuyla ilgili araştırmalara devam edilmektedir.

### **Sitokin Agonist ve Antagonistleri (13,14)**

Anti-IL-4 antikorumları antijen provokasyonu öncesi verildiğinde duyarlı hayvanlarda bronkoalveolar lavaj sıvısındaki eozinofillerde 10 kat azalmaya neden olmuş, aynı antikorumlar antijen immünizasyonu sırasında verince IL-5 ve IgE yapımının bloke olduğu görülmüştür. Ginea pig'lerde T Helper-2 hücre inhibitörü IPD-1151T, hem IL-4 hem de IL-5 sentezini inhibe eder. Farelerde yapılan bir başka deneyde allerjen provokasyonundan önce rekombinan gamma-interferon verince IL-5

düzeylerinin artmadığı ve solunum yolu fizyolojisindeki değişikliklerin bloke edildiği görülmüştür. Hatta, IL-12 maymunlardaki astma modelinde antijene bağlı gelişen BHR ve eozinofiliyi önlemiştir. Tüm bu sonuçlar gelecekte bu grup ilaçların terapötik fayda sağlayacağını düşündürmekteyse de, hayvan modellerindeki allerjik inflamasyonun insanlara tam olarak uyarlanmadığı da unutulmamalıdır.

### **Anti-Adezyon Tedavisi (15,16)**

Eozinofil infiltrasyon, aderens, migrasyon ve aktivasyonunun direkt olarak bloke edilmesinin allerjik inflamasyonda tedavi edici rol oynayabileceği düşünülmüştür. Maymunlarda ICAM-1 in selektif antikorumlarla bloke edilmesi antijen provokasyonuna bağlı eozinofil migrasyonunu ve BHR i azaltmıştır. Ayrıca ICAM-1 in rinoviruslar için reseptör olduğu ve viral enfeksiyonlardan sonra astma ataklarının tetiklendiği bilindiğinden bu tedavi modeli daha da önem kazanmıştır. Damar endotelinde bulunan vasküler adezyon molekül-1 ya da eozinofiller üzerinde bulunan very late antijen-4 gibi bazı adezyon moleküllerinin bloke edilmesi de eozinofillerin aderens, migrasyon ve infiltrasyonunu azaltmaktadır.

### **IgE Reseptör İnhibisyonu (8)**

Yüksek ve düşük afiniteli IgE reseptör inhibisyonunun mast hücre degranülasyonunu önleyerek allerjik yanıtları inhibe etmesi, atopik astmalı hastalarda diğer bir tedavi şekli olarak görülmekte ve bu konuda yapılan araştırmalara devam edilmektedir.

### **Nitrik Oksit Sentetaz İnhibisyonu (8,17)**

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile çeşitli hücrelerde sentez edilip, değişik fizyopatolojik olaylarda rol oynayan bir moleküldür. Bronkomotor tonus ve solunum yolu inflamasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Nitrik oksit sentetaz enziminin, akciğerlerde yapısal olarak bulunan "cNOS (constitutive NOS) sentetaz" ve inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler ile, endotoksin aracılığı ile uyarıldıktan sonra transkripsiyonu olan "iNOS (inducible NOS) sentetaz" olmak üzere 2 ayrı alt grubu (izoenzimi) vardır. Bunlardan cNOS aracılığı ile sentezlenen az miktardaki NO guanil siklazı etkileyerek bronş düz kas relaksasyonuna neden olurken, iNOS aracılığı ile yüksek konsantrasyonda sentez edilen NO bronkokonstrüksiyon yapmakta, ayrıca astmalılarda inflamasyonu arttırmakta ve T Helper 2 hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar kontrol grubunda olmamasına karşın, astmalı hastalarda bronş epitelinde iNOS ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Akut astma atakları sırasında ekspirasyon havasında NO düzeyinin arttığı, inhaler steroid tedavisi ile, iNOS enzimi inhibe edilerek bu düzeyin düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle selektif iNOS inhibitörleri

(amino guanidin) gelecekte astma tedavisinde çok önemli rol oynayacaklardır. İnhaler steroidlerin cNOS enzimini inhibe etmediği bilinmektedir.

Nitrik oksitin cyclic GMP i etkileyerek bronş düz kaslarını gevşettiği bilinmektedir. Buna rağmen insanlarda yapılan çalışmalar inhaler NO nun genellikle bronkodilatasyon yapmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar astma tedavisinde inhaler NO kullanımının yer almayacağını göstermektedir.

### İntravenöz İmmunoglobülin (18)

İmmün yanıtlar sırasında intravenöz immunoglobulin (İVİG), T ve B hücre etkileşiminde antijen prezentasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup, birçok inflammatuar hastalıkta (Kawasaki ve romatoid artrit gibi) immünomodülatuar etkisinden yararlanılmaktadır. Bir çalışmada steroidle bağımlı astmalı çocuklarda 2 g/kg dozunda İVİG ayda bir kere 6 ay süreyle kullanılmış ve hastaların semptom skorları ile solunum fonksiyonlarının düzeldiği görülmüş, ayrıca idame steroid dozları da azalmıştır. Aynı şekilde allerjenlerle yapılan deri testi reaksiyonlarında da progressif azalma olmuştur. Başka bir araştırmada ise orta derecede şiddetli astmada hafif bir steroid azaltıcı etkisi olmuş, ancak IgE düzeyleri ve deri testleri etkilenmemiştir. Tedavi kesildikten sonra, bu hastalardaki düzelleme halinin geçici olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak bugün için astma tedavisinde İVİG, steroid bağımlı hastalarda ilaç dozunu azaltabilmek için faydalı görünmekte ancak çok pahalı olması ve yan etkileri nedeniyle kullanımına karar verilmesi güç olan bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Gen Tedavisi (8,19)

Astma ile ilgili genetik çalışmalar son derece komplekstir. Astmalı bir insandan alınan akciğerlerin astmalı olmayan bir kişiye transplantasyonu sonucu, alıcıda bronkospastik reaksiyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle astma kişinin değil, akciğerlerin bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Çok kompleks bir fenotipe sahip olan bu hastalık, basit Mendelian geçiş paterni göstermez. Ayrıca, genetik faktörler yanısıra bir çok çevre faktörü de astma gelişimini etkilemektedir. Multifaktöriyel, poligenik geçiş mekanizmaları olan bu hastalıkta sorumlu genlerden ancak bazıları ortaya çıkarılabilmektedir. Beşinci kromozomda lokalize bir gen beta-2 reseptörünün polimorfik varyantlarından sorumludur ve bu durumun BHR geçişi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Polimorfizm hesapları, 16. kodonda arjininin glisine değişiminin hastaları noktörmal astmaya yatkın kıldığını göstermektedir. Yüksek afiniteli IgE reseptörünün (FcERI) kodlandığı gen kromozom 11q13 de lokalizedir ve atopi, total serum IgE ve nonspesifik BHR ile ilişkilidir. IL-4 geninin kromozom 5q31 de lokalize olduğu bulunmuş ve yapılan aile çalışmalarında bunun yüksek IgE düzeyleri için gerekli resessif geçişle ilgili olduğu gösterilmiştir. Thücre reseptörünün alfa alt ünitesine ait gen kromozom 14

de lokalizedir ve HLA Klas II genleri ile birlikte sık karşılaşılan aeroallerjenlere karşı sentezlenen spesifik IgE yanıtları ile ilgilidir. Spesifik genetik faktörlerle ilgili daha başka bulgular da rapor edilmektedir, ancak tedavi edici özellikte olacak gen manipulasyonları için zamanın hala çok erken olduğu düşünülmektedir.

Astma tedavisindeki yeni arayışlar günümüzde hala devam etmektedir. Astmadaki patofizyolojik ve immünoregülatuar mekanizmalar anlaşıldıkça, önümüzdeki yıllarda hastalığı ortadan kaldırmayı hedefleyen yeni tedavi modelleri büyük bir olasılıkla ele geçirilmiş olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Ind PW. Anti-leukotriene intervention: is there adequate information for clinical use in asthma? *Respir Med* 1996; 90:575-86.
2. Spector SL. Leukotriene inhibitors and antagonists in asthma. *Ann Allergy Asthma and Immunol* 1995; 75:463-74.
3. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1640-45.
4. Schudt C, Tenor H, Hatzelmann A. PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *Eur Respir J* 1995; 8:1179-83.
5. Evans DJ, Aikman SL, Kharitonov SA, O'Connor BJ. Inhaled tolafertrine, a PDE III/IV inhibitor: acute effect on histamine and AMP-induced bronchoconstriction and exhaled NO in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:347.
6. Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:361-8.
7. Kuitert LM, Hui KP, Uthayarkumar S, et al. Effect of the PAF antagonist UK 77,505 on the early and late response to allergen. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:292.
8. Li JT. Mechanisms of asthma. *Curr Op Pulm Med* 1997; 3:10-6.
9. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, et al. Inhaled loop diuretics as potential new anti-asthmatic drugs. *Eur Respir J* 1993; 6:130-4.
10. Angus RM, Millar EA, Chalmers GW, Thomson NC. Effect of ANP and a NEP inhibitor on histamin induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2003-05.
11. Ahmed T, Garrigo J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 1993; 329:90-5.
12. Clark JM, Abraham WM, Fishman CE, et al. Trypsinase inhibitors block allergen induced airway and inflammatory responses in allergic sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2076-83.
13. Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW, Kunkel SL. Interleukin-4 dependent pulmonary eosinophil infiltration in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10:526-32.
14. Taniguchi H, Lijima H, Liu Y, et al. Effect of Th2 cell inhibitor, IPD-1151T, on late asthmatic response in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:349.
15. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, et al. Intercellular adhesion molecule-1 in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247:456-9.
16. Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Leukocyte infiltration in allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13:1-6.
17. Barnes PJ. NO or no NO in asthma? *Thorax* 1996; 51:218-20.
18. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NIM, et al. Slight steroid-sparing effect of IVIG in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994; 49:413-20.
19. Meyers DA, Bleeker ER. Approaches to mapping genes for allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:411-3.