

## التأثير الوقائي للكينوتوتيفين عند مرضى الربو القصبي

الدكتور حسين ميهوب سلمان \*

(قبل للنشر في 2000/8/19)

### □ الملخص □

في دراسة مستقبلية مزدوجة معماة أجريت على 70 مريضاً راجعوا الوحدة المهنية للأمراض الصدرية بجامعة تشرين في الفترة بين الأول من أيلول عام 1999 والأول من آذار عام 2000 لمعرفة التأثير الوقائي للمعالجة بالكينوتوتيفين عند مرضى الربو القصبي، تبين من خلال التقييم الإجمالي لنتائج هذه المعالجة اعتماداً على مجمل المعايير المستخدمة في الدراسة أن 86,6 % من المرضى أظهروا تحسناً على المعالجة بالكينوتوتيفين و 20 % على المعالجة بدون كينوتوتيفين (placebo) بينما لم يسجل أي فرق عند 14,4 % من المرضى.

اختلف تأثير الكينوتوتيفين باختلاف نوع الربو، فقد سجل تحسن أو ميل إلى التحسن عند 71,4 % من مرضى الربو التحسسي الخارجي، بينما انخفضت هذه النسبة إلى 55,6 % عند مرضى الربو الداخلي وإلى 50 % عند مرضى الربو المختلط.

كان للعامل المحسس أيضاً دور مهم في التأثير على نتائج المعالجة بالكينوتوتيفين. فقد بلغت نسبة التحسن أو الميل إلى التحسن 86,7 % عند مرضى التحسس من غبار الطلع و 60,7 % عند مرضى التحسس من سوس غبار المنزل و 50 % عند مرضى التحسس من غبار الطلع وسوس غبار المنزل.

22,9 % من مرضى الدراسة شكوا من أعراض نعاس وتركين زالت مع استمرار المعالجة وستة مرضى ( 8,6 %) من زيادة في الوزن.

هذه النتائج إضافة إلى توفر هذا الدواء في متناول كافة المرضى وسعره الاقتصادي المناسب مقارنة بالأدوية الوقائية الأخرى، تعطي المبررات الكافية من أجل الاعتماد الواسع على هذا الدواء في المعالجة الوقائية للربو القصبي وخاصة في البلدان النامية.

\*أسلاً مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## The Protective Effect of Ketotifen in Bronchial Asthma

Dr. Hussein Maihoub SALMAN \*

(Accepted 19/8/2000)

### □ ABSTRACT □

*In double blind study was performed at 70 patients who visited the pulmological unit at the Univercity of Tishreen between 1 September 1999 and 1 March 2000 to know the protective effect of treatment with ketotifen at bronchial asthma patients. It appeared through the total evaluation of results to this treatment depending on the whole used standards in this study that 86,6 % of patients showed an improvement of remedy with ketotifen and that 20 % showed an improvement of remedy without ketotifen ( placebo ), while it is not recorded any difference at 14,4 % of patients.*

*The effect of ketotifen differed with the difference of kind of asthma. An improvement or inclination to an improvement was recorded at 71,4 % of extrinsic allergic asthma patients while this rate decreased to 55,6 % at intrinsic asthma patients and to 50 % at mixed asthma patients.*

*The allergic factor had an important role in effect at the results of remedy with ketotifen. The rate of an improvement or an inclination to improvement reached 86,7 % at patients who are sensitive to pollen and 60,7 % at patients who are sensitive to house dust mite and 50 % at patients who are sensitive to pollen and house dust mite.*

*22,9 % of study patients suffered of sleepiness and tranquility symptoms which ceased with continuity of remedy and six of patients suffered of increase in weight.*

*These results in addition to abundance of this medicine to all patients hands and it convenient price in comparison with other protective medicines give enough justifiers for wide dependence at this medicine in protective treatment of bronchial asthma and especially in an increscent countries.*

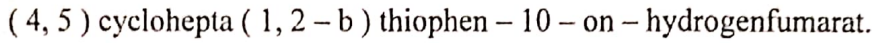
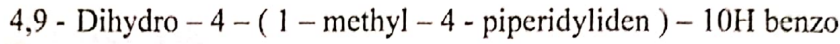
\* Associate Professor at Internal Medicine Department , Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

## مقدمة:

رغم كثرة ما كتب عن العلاج المناعي كحل نهائي للمشاكل التحسسية بعد معرفة العامل المسبب لا تزال هذه الطريقة في المعالجة موضوع خلاف كبير في الأوساط الطبية بين مؤيد ومعارض [1]. لكن رغم النجاحات المؤكدة لهذه الطريقة في بعض الحالات وبسبب عدم إمكانية التطبيق الصحيح لها دائماً في الكثير من بلدان العالم لابد من اللجوء إلى وسائل أخرى علاجية ووقائية أكثر أماناً وأقل كلفة.

قبل أكثر من عشرين عاماً أدخل في معالجة الربو القصبي مركبان دوائيان ما يزالان يستحوذان عالمياً باهتمام الأوساط الطبية وهما (Dinatrium Cromoglykat) (DNCG) والكيوتيفين (ketotifen, zaditen).

الكيوتيفين كيميائياً هو:



الصيغة الإجمالية: C19H19NOS [2].

من خلال التجارب على حيوانات المخبر تم التأكد من وجود استجابات أوسع وأكثر أهمية للكيوتيفين مقارنة ب DNCG ومضادات الهستامين الأخرى [3 - 11]

يتم امتصاص الكيوتيفين عند الإنسان والحيوان بشكل جيد (80 - 85 % من الجرعة المأخوذة عن طريق الفم)، أما نصف عمر امتصاصه فيتراوح بين 0,5 و 0,67 ساعة. يتناسب تركيز هذا الدواء في الدم مع تركيزه في الأنسجة علماً أن أعلى تركيز له يوجد في الكبد والكليتين والرئتين [2, 12, 13]

يبلغ التركيز العلاجي للكيوتيفين في المصل [عن طريق المعايرة] بحدود 7,5 ng / ml. هذا التركيز يمكن الوصول إليه بعد أيام قليلة من المعالجة بجرعة 1 ملغ صباحاً ومساءً. علماً أنه بعد 4 - 5 ساعات من تناوله عن طريق الفم يصل تركيزه في البلازما إلى حده الأعظمي [12, 13].

تصل نسبة ارتباط الكيوتيفين بالبروتين إلى 75 % أما طرحه خارج الجسم فيتم على مرحلتين: المرحلة الأولى (α phase -) بنصف عمر إطراح قدره 3 ساعات، والمرحلة الثانية (β - phase) بنصف عمر 12 ساعة. يتم طرح % 1 من المادة الفعالة مع البول دون تغيير في غضون 48 ساعة إضافة إلى 60 - 70 % من مستقلبات الكيوتيفين المختلفة، التي من أهمها -N - glucuronid ketotifen غير الفعال [2, 13].

لم يتم إثبات أي تأثير مسرطن للكيوتيفين من خلال الدراسات المتعددة المجرى على حيوانات المخبر، كما أنه لم تثبت أية تأثيرات على الجنين (عند حيوانات المخبر) حتى باستخدام الجرعات السمية لهذا الدواء. رغم ذلك وكما هو الحال بالنسبة للأدوية الأخرى ينصح بعدم إعطاء هذا الدواء للحوامل إلا في الحالات الضرورية. فالكيوتيفين يعبر الحاجز المشيمي عند المرأة الحامل، أما تركيزه في دم الجنين فقليل جداً [2, 12].

عند مشاركة الكيوتيفين مع أدوية الداء السكري الفموية يمكن في حالات نادرة حصول نقص قابل للتراجع بالصفائح لذلك ينصح بمراقبة تعداد الصفائح عند مثل هؤلاء المرضى [2].

بينما المعالجة الدوائية بالموسعات القصبية تشمل مستحضرات مثل محرضات المستقلبات B2، مركبات الميثيل كسانتين، مضادات الأستيل كولين والكورتيكويدات، تكتسب مركبات أخرى مثل DNCG و - Nedocromil Natrium والكيوتيفين أهميتها القصوى من خلال تأثيرها الوقائي على الجهاز القسبي.



1 - تحسن:

- نقص واضح في استخدام الأدوية الأخرى المرافقة.
- تراجع واضح في الأعراض سواء بالفحص السريري أو الاستجواب.
- تقييم إيجابي لنتائج المعالجة من قبل المريض.
- تحسن في وظائف الرئة وعودتها إلى قيمتها الطبيعية باستخدام موسع قصبي موضعي.

2 - ميل إلى التحسن:

- نقص بسيط في استخدام الأدوية الأخرى المرافقة.
- تراجع بسيط في الأعراض.
- تقييم إيجابي لنتائج المعالجة من قبل المريض مع الشكوى من استمرار الأعراض بشكل متقطع.
- لا يوجد تحسن في وظائف الرئة، لكن تحسن واضح بعد استخدام موسع قصبي موضعي.

3 - دون أي تحسن:

- عدم تسجيل نقص في استخدام الأدوية الأخرى المرافقة.
- عدم وجود تراجع في الأعراض.
- تقييم سلبي لنتائج المعالجة من قبل المريض.
- عدم وجود أي تحسن في وظائف الرئة، لكن مع تحسن نسبي خفيف بعد استخدام موسع قصبي موضعي.

تمت الدراسة الإحصائية باستخدام اختبارات الدلالة ( Statistical significance )، ومن ثم الرجوع إلى جداول Student من أجل حساب P [ 14 ] .

الجدول ( 1 ) : تقسيم مرضى الدراسة حسب التشخيص ( 70 مريضاً )

42 ( 60 % )	ربو تحسسي خارجي
18 ( 25,7 % )	ربو داخلي
10 ( 14,3 % )	ربو مختلط

الجدول ( 2 ) : تقسيم مرضى الدراسة حسب العمر والجنس ( 70 مريضاً )

العمر بالسنوات	ذكور	إناث	المجموع
10 - 4	9	7	16 ( 22,9 % )
20 - 10	14	14	28 ( 40 % )
30 - 20	8	6	14 ( 20 % )
40 - 30	5	3	8 ( 11,4 % )
50 - 40	2	2	4 ( 5,7 % )
المجموع	38 ( 54,3 % )	32 ( 45,7 % )	70

## النتائج:

كما يظهر الجدول 3 فإنه سجل عند 45 مريضاً ( 64,3 % ) تخفيض في كمية الأدوية الإضافية المرافقة للمعالجة بالكيوتوفين، وعند 15 مريضاً ( 21,4 % ) أثناء فترة المعالجة بدون كيوتوفين ( placebo ) ، أما عند 10 مرضى فلم يسجل أي تغيير في كمية الأدوية الإضافية المرافقة أثناء فترتي المعالجة بالكيوتوفين وبدونه. الدراسة الإحصائية أظهرت هنا فرقاً ذا دلالة إحصائية جوهرية بين نتائج فترتي المعالجة بالكيوتوفين وبدونه بدلالة مقدارها (  $P < 0,05$  ) من خلال تقييم المرضى لمدى جدوى المعالجة اعتبر 49 مريضاً ( 70 % ) أن المعالجة بالكيوتوفين مجدية و 13 مريضاً ( 18,6 % ) أن المعالجة بدون كيوتوفين ( placebo ) فعالة أيضاً، بينما لم يلاحظ 8 مرضى ( 11,4 % ) أي فرق ( جدول 4 ). إحصائياً كان الفرق هنا أيضاً ذا دلالة إحصائية جوهرية (  $P < 0,05$  ).

هذا الفرق الإحصائي لم يكن ذا أهمية عند مقارنة نتائج قياس وظائف الرئة الذي شمل القيم التالية: السعة الرئوية الحيوية ( VC ) ، الحجم الاحتياطي الزفيري ( ERV ) ، الحجم الاحتياطي الشهيق ( IRV ) ، السعة الرئوية الزفيرية القسرية ( FVC ) ، الحجم الزفيري القسري خلال الثانية الأولى ( FEV1 ) وعامل تيفنو ( FEV1 / VC ) مع الإشارة هنا إلى أن استخدام موسع قصبي موضعي فعال قبل إعادة قياس وظائف الرئة أظهر تحسناً أفضل لهذه القيم أثناء فترة المعالجة بالكيوتوفين.

من خلال التقييم الإجمالي لنتائج المعالجة اعتماداً على مجمل المعايير المستخدمة في الدراسة ( قياس وظائف الرئة قبل وبعد استخدام موسع قصبي موضعي، الحاجة إلى استخدام الأدوية الأخرى المرافقة، حدة الأعراض وتكرارها، تقييم المرضى لمدى جدوى المعالجة ) أمكن تسجيل النتائج التالية:

48 مريضاً ( 68,6 % ) أظهروا تحسناً على المعالجة بالكيوتوفين و 14 مريضاً ( 20 % ) على المعالجة بدون كيوتوفين ( placebo ) بينما لم يسجل أي فرق عند 8 مرضى ( 11,4 % ) الفرق الإحصائي كان هنا مرة أخرى ذا دلالة جوهرية (  $P < 0,05$  ).

الجدول ( 3 ) : المعالجة الإضافية بالموسعات القصبية أثناء فترتي المعالجة بالكيوتوفين وبدون الكيوتوفين ( placebo )

درجة تخفيض المعالجة	المعالجة بالكيوتوفين	Placebo
تخفيض واضح في كمية الأدوية	22	6
تخفيض بسيط في كمية الأدوية	23	9
دون أي تغيير	10	

الجدول ( 4 ) : تقدير المرضى لمدى جدوى المعالجة بالكيوتوفين وبدون الكيوتوفين ( placebo ) ( 70 مريضاً )

درجة التحسن	المعالجة بالكيوتوفين	Placebo
شعور واضح بالتحسن	25	5
شعور بسيط بالتحسن	24	8
دون فرق	8	

رغم عدم أهمية الفرق الإحصائي فقد سُجلت نتائج جيدة للمعالجة بالكيوتوفين عند مرضى الربو التحسسي الخارجي بينما كانت النتائج أسوأ عند مرضى الربو الداخلي، أما أسوأ النتائج فقد سُجلت عند مرضى الربو المختلط جدول ( 5 ). كان للعامل المحسّن أيضاً دور في التأثير على نتائج المعالجة بالكيوتوفين ومرة أخرى دون أن يكون الفرق الإحصائي ذا أهمية. فقد أظهر الكيوتوفين تأثيراً أفضل عند مرضى التحسس من غبار الطلع، حيث بلغت نسبة التحسن

أو الميل إلى التحسن 86,7 % ، هذه النسبة انخفضت إلى 60,7 % عند مرضى التحسس من سوس غبار المنزل وإلى 50 % عند مرضى التحسس من غبار الطلع ومن سوس غبار المنزل ( جدول 6 ).

21 مريضاً شكوا من أعراض تركين ونعاس زالت بعد اسبوعين تقريباً من بداية المعالجة.

عند ستة مرضى سجلت زيادة بسيطة في الوزن اعتبر الكيتوتيفين مسؤولاً عنها لعدم توفر أسباب أخرى ( جدول 7 ).

الجدول ( 5 ) : تأثير الكيتوتيفين على الأشكال المختلفة للربو (70مريضاً )

نوع الربو	عدد المرضى	نتائج المعالجة			
		تحسن	ميل إلى التحسن	دون أي تحسن	
ربو خارجي	42	16	14	12	28,6 %
ربو داخلي	18	3	7	8	44,4 %
ربو مختلط	10	2	3	5	50 %

الجدول ( 6 ) : تأثير الكيتوتيفين حسب العامل المسبب للتحسس (52 مريضاً )

العامل المسبب للتحسس	عدد المرضى	نتائج المعالجة			
		تحسن	ميل إلى التحسن	دون أي تحسن	
غبار الطلع	15	8	5	2	13,4 %
غبار المنزل	28	7	10	11	39,3 %
العفن المنزلي	5	2	1	2	40 %
غبار الطلع + غبار المنزل	4	1	1	2	50 %

الجدول ( 7 ) : نسبة تكرار الأعراض الجانبية نتيجة المعالجة بالكيتوتيفين عند مرضى الدراسة (70 مريضاً )

الأعراض الجانبية	عدد المرضى	
نعاس	16	22,8 %
زيادة في الوزن	6	8,6 %

## المناقشة:

تظهر نتائج الدراسة المستقبلية المزدوجة التي أجريت على 70 مريضاً بالربو القصبي أن للكيتوتيفين تأثيراً وقائياً جيداً عند مرضى الربو القصبي. فمن خلال التقييم الإجمالي لنتائج المعالجة اعتماداً على المعايير المستخدمة في الدراسة أظهر 48 مريضاً ( 68,6 % ) تحسناً على المعالجة بالكيتوتيفين وهذا يتطابق مع نتائج دراسات عالمية أخرى كثيرة في هذا المجال [ 15 - 25 ] .

بينما لم يسجل تحسن ملحوظ على نتائج قياس وظائف الرئة بعد ثلاثة أشهر من المعالجة بالكيتوتيفين، وهذا نفس ما سجل من قبل باحثين آخرين [ 25 ]، لوحظ تحسن سريري عند ثلثي عدد هؤلاء المرضى تقريباً، وهذا يؤكد حقيقة عدم تطابق وتوافق الحالة السريرية والأعراض مع نتائج قياس وظائف الرئة، مما يستوجب التأكيد على ضرورة القياس

الدوري لوظائف الرئة من أجل التقييم الصحيح لحالة المريض. هنا تجب الإشارة عند تقييم نتائج قياس وظائف الرئة بعد المعالجة بالكيتوتيفين إلى التحسن الملموس في هذه النتائج بعد استخدام جرعات خفيفة من محرضات المستقبلات بيتا - 2 الموضوعية مقارنة بالنتائج التي سجلت أثناء فترة المعالجة بدون كيتوتيفين.

تحليل نتائج الدراسة أكد التأثير الوقائي الجيد للكيتوتيفين لكن مع بعض الاختلاف حسب الأنواع المختلفة للربو وهذا ما أكدته دراسات أخرى [ 10, 11, 19, 25, 26 ]. إذ كان النجاح أفضل عند مرضى الربو التحسسي الخارجي، فقد أظهر 71,4 % من هؤلاء المرضى تحسناً أو ميلاً إلى التحسن أثناء فترة المعالجة بالكيتوتيفين، بينما انخفضت هذه النسبة إلى 55,6 % عند مرضى الربو الداخلي وإلى 50 % عند مرضى الربو المختلط. هذه النتائج كانت مختلفة عن النتائج التي حصل عليها Wenz ومجموعته [ 25 ]، حيث كانت نسبة التحسن مع نسبة الميل إلى التحسن 66,6 % عند مرضى الربو المختلط وفاقته بذلك النسبة المسجلة عند مرضى الربو الداخلي التي بلغت 46,2 % فقط أما عند مرضى الربو الخارجي فقد كانت النتائج قريبة من نتائج الدراسة، حيث بلغت نسبة التحسن مع الميل إلى التحسن 77,8 % .

إن تأثير الكيتوتيفين على هذه الأنواع من الربو ذات الآليات المختلفة الذي أكدته الدراسات العالمية، عززته هذه الدراسة أيضاً وهو يطرح سؤالاً مهماً حول آلية تأثير هذا الدواء، إذ من المنطقي أن يؤثر الكيتوتيفين على مجمل هذه الآليات التي تسبب الربو القصبي.

الأبحاث الدوائية أظهرت بما لا يدع مجالاً للشك عدم ارتباط التأثير الدوائي للكيتوتيفين بتأثيره المضاد للهستامين فقط... الخ. إذ أن مضادات الهستامين التقليدية بجرعاتها العادية عديمة التأثير عند مرضى الربو التحسسي. وذلك عكس الكيتوتيفين تماماً. فالأبحاث أكدت تثبيط الكيتوتيفين لتحرر الهستامين والمواد الوسيطة الأخرى وخاصة leukotrien من الخلايا البدينة ( mastcell ) والكريات البيض ( leukocyte ) [ 5, 6, 13, 27 ]. لفترة طويلة بقي يعتقد بأن تثبيط تحرر المواد الوسيطة هو العامل الأهم أو حتى الوحيد في تأثير الكيتوتيفين. الدراسات الحديثة تؤكد بأن للكيتوتيفين تأثيراً قد يكون أهم في سلسلة التفاعلات الأرجية المحيطية. هذه الآلية تتمثل في تثبيط التأثيرات الناتجة عن ( PAF ) platelet activating faktor ، إذ استطاع Saunders ومعاونوه بالكيتوتيفين تثبيط التشنج القصبي الناتج عن التسريب الوريدي \_ PAF [ 28 ] . Brez ومعاونوه استطاعوا إثبات آلية أخرى لتأثير الكيتوتيفين تتمثل في تحسن تجاوب مستقبلات بيتا -2 على التأثير بالمنبهات وهي نفس الآلية المعروفة عن الكورتيكويدات القشرية [ 29 ] . مع هذا التصور الشامل عن التأثير متعدد الجوانب للكيتوتيفين يصبح من البديهي تأثيره الإيجابي في حالات الربو غير التحسسي أيضاً [ 30 ] .

نتائج الدراسة أظهرت أنه لم يكن للعامل المحسس دور ذا أهمية إحصائية في التأثير على نتائج المعالجة، رغم أنه سجلت نتائج أسوأ نسبياً عند مرضى التحسس من سوس غبار المنزل مقارنة بالنتائج المسجلة في حالات التحسس من غبار الطلع. فقد بلغت نسبة التحسن مع نسبة الميل إلى التحسن 86,6 % عند مرضى التحسس من غبار الطلع و60,7 % عند مرضى التحسس من غبار المنزل. بزيادة عدد المواد المحسسة تراجع التأثير المنتظر للكيتوتيفين إلى حده الأدنى وبلغت نسبة التحسن مع الميل إلى التحسن 50 % فقط. نتائج أفضل أظهرتها دراسة Wenz ومجموعته [ 25 ]، حيث بلغت نسبة التحسن مع نسبة الميل إلى التحسن 92,5 % عند مرضى التحسس من غبار الطلع و68,8 % عند مرضى التحسس من غبار المنزل، بينما لم تشمل هذه الدراسة للأسف مرضى التحسس من غبار الطلع وغبار المنزل في آن واحد.



غالبية مضادات الهستامين لها تأثير مركن تمكن ملاحظته في حوالي 10 - 20% من الحالات [ 25, 27, 31, 32 ]. 16 مريضاً من مرضى الدراسة ( 22,8 % ) شكوا أيضاً من هذا العرض الذي زال مع استمرار المعالجة وزيادة الجرعة بشكل تدريجي. 14 مريضاً منهم كانوا من الفئتين العمريتين الرابعة والخامسة، أي بعمر أكبر من 30 عاماً، ومريضين من الفئة العمرية الثالثة، بينما لم يلاحظ هذا العرض الجانبي عند أي من مرضى الفئتين العمريتين الأولى والثانية، مما يؤكد سريرياً ما أثبتته الأبحاث الدوائية والتي أظهرت أن الأطفال بحاجة من أجل الوصول إلى تأثير علاجي لهذا الدواء إلى جرعة أعلى لكل كلغ من وزن الجسم مقارنة بالكبار [ 6, 12, 13, 23, 33 ]. هذه الجرعات يتم تحملها من قبل الأطفال بشكل جيد تماماً وأفضل مما هو الحال عليه عند البالغين، وهذا ما أكدته هذه الدراسة أيضاً.

عند ستة مرضى ( 8,6 % ) سجلت زيادة في الوزن دون أن تعزى إلى أسباب أخرى. علماً أن هذا التأثير للكيوتوفين معروف من خلال دراسات سريرية أخرى [ 16, 25 ]. هذه الزيادة في الوزن ناتجة غالباً عن تحسن في الشهية تم استنتاجه من خلال استجواب المرضى.

لم تسجل الدراسة أية تأثيرات سمية نتيجة المعالجة بالكيوتوفين وهذا ما أكدته دراسات أخرى على عدد كبير من المرضى عولجوا بالكيوتوفين لفترات تجاوزت الثلاثة أشهر ووصلت في بعض الدراسات حتى العام الكامل [ 13 ] كما أنه يتميز عن DNCG و Nedocromil - Natrium بسهولة استخدامه وتأثيره الجهازي. هذه الميزات تكتسب أهميتها الإيجابية القصوى عند الأطفال وفي حالات التظاهرات التحسسية الأخرى خارج الجهاز القصي كالتهاب الأنف التحسسي والتظاهرات الجلدية التحسسية مثلاً والتي لم تشملها هذه الدراسة.

إذا أضفنا إلى كل ما تقدم وجود هذا الدواء في متناول كافة المرضى وبأسعار اقتصادية ومناسبة جداً مقارنة بـ DNCG و Nedocromil - Natrium نستنتج الأهمية القصوى لهذه الدراسة عند مرضى الربو القصي في البلدان النامية التي ليس بإمكان المرضى فيها التعامل مع الأدوية الوقائية الأخرى المذكورة أعلاه بسبب عدم توفرها الدائم وسعرها الاقتصادي غير المناسب.

- [ 1 ] - BAUER, X. 1992 - *Ist die Hyposensibilisierung noch ein adäquates Verfahren zur Behandlung des Asthma bronchiale ?*. Pneumologie, Vol. 46, pp 89 – 91.
- [ 2 ] - GREENWOOD, C. 1982 - *The pharmacology of ketotifen*. Chest, Vol. 82. pp. 445 – 485.
- [ 3 ] - ADACHI, M., KOBAYASHI, H., AOKI, N., IJIMA, M., KOKUBI, F., FURUYA, A., TAKAHASHI, T. 1984 - *Ein Vergleich der inhibitorischen Wirkung von Ketotifen und DNCG auf die bronchialreaktionen auf Hausstaub unter Berücksichtigung der asthmatischen Spatreaktionen*. Pharmatherapeutica. Vol. 4, pp. 36 – 42.
- [ 4 ] - BARKAN, I. jr., CVORISCEC, B. 1981- *Ketotifen versus cromoglycate ( DSCG ) in allergic asthma*. Respiration. Vol 42, pp 115 – 116 ( obstr. ).
- [ 5 ] - CRAPS, L. P. 1985 - *Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen*. J. Allergy clin. Immunol. Vol. 76, pp 389 – 393.
- [ 6 ] - CRAPS, L. P., NEY, U. M. 1984 - *Ketotifen: current views on its mechanism of action and their therapeutic implications*. Respiration. Vol. 45, pp 411 .
- [ 7 ] - GRAFF – LONNEWIG, V., KUSOFFSKY, E. 1980 - *Comparision of clinical effect of ketotifen and DNCG in polleninduced childhood asthma*. Allergy. Vol. 35, pp. 341 – 348.
- [ 8 ] - KLEIN, G., URBANEK, R., MATTYIS, H., HAMM, M. 1993 - *Schutzwirkung von ketotifen und Dinatrium cromoglysicum auf die inhalativ provozierte allergogene bronchialobstruktion*. Pneumologie. Vol. 47, pp. 245 – 288.
- [ 9 ] - LAMARRE, A., VINCKE, P., LAPIERRE, J. G., ACKREMAUS, F. 1980 - *Doubleblind study comparing ketotifen and SCG in adolescent asthmatics*. Respiration. Vol. 39, pp. 16 – 17.
- [ 10 ] - MATTSON, K., POPPIUS, H., AHONEN, A., HAAHTELA, T., HURME, R., MAASILATA, P., MUITTARI, P. 1980 - *Comparison of ketotifen, disodium cromoglycate and placebo in the treatment of adult patients with extrinsic asthma*. Respiration. Vol. 39, pp. 23.
- [ 11 ] - SZCZEKLIK, A., CZERNIAWSKA-MYSIK, G., ADAMEK-GUZYK, T., WOLOSZGNSKI, J., KOTEBRA, A. 1980 - *Ketotifen versus sodium cromoglycate in the therapy of allergic ( extrinsic ) bronchial asthma*. Respiration. Vol. 39, pp. 3 – 9.
- [ 12 ] - MOHRON, K., BRETZ, U., WIESINGER, D. 1982 - *Pharmakologie und Toxikologie von Ketotifen*. In: Asthma bronchiale, bronchiale Uebererregbarkeit, Asthmaprophylaxe. Hrsg.: Fuchs, E., Palm, D., Stuttgart – NewYork: Schattauer.
- [ 13 ] - SANDOS : Werkpublikation der Firma Sandoz .1996 - *Zaditen: oralles asthma prophylaktikum und Antiallergicum* .
- [ 14 ] - حديدي ، سيد ، 1985 - *أهم العمليات الإحصائية المستخدمة في العلوم التطبيقية منشورات جامعة حلب سوريا*.
- [ 15 ] - BERGE, P. 1982 - *Ketotifen hn multiple allergies*. Clin. Forums. Vol. 4, pp. 79 – 84 .
- [ 16 ] - DYSON, A., MACKAY, D. 1980 *Ketotifen in adult asthma*. Br. Med. J. pp. 360 – 361.

- [ 17 ] - FRANK, A. 1978 - *Neue Aspekte einer Asthma – Langzeitbehandlung*. Wien. Med. Wochenschr. Vol. 129, pp 54.
- [ 18 ] - Girard, J. P. 1981 - *Ketotifen and bronchial hyperreactivity in asthmatic patients*. Clin. Allergy. Vol.11, pp 449 – 452.
- [ 19 ] - HERJAVECZ, I., BOSZORMENY-NAGY, G. 1982 - *Medikamentöse Prophylaxe bei allergischem Asthma bronchiale*. Z.Allg. Med. Vol. 58, pp.1425 – 1428.
- [ 20 ] - MUHAR, F. 1977 - *The protective effect of ketotifen in bronchial asthma, a new non-steroid anti-allergic agent*. 10 th European Congress of Allergy and Clinical Immunology. Prag. Abstracts, pp.11.
- [ 21 ] - PATERSON, J. W., YELLIN, R. H., TARALA, R. A. 1983 - *Evaluation of ketotifen in bronchial asthma*. Europ. J. Clin. Pharmacol. Vol.25, pp. 87 – 193.
- [ 22 ] - PETHERAM, I. S., MOXHAM, J., BIERMAN, C. W., McALLEN, M., SPIRO, S. G. 1981 - *Ketotifen in atopic asthma and exercise-induced asthma*. Thorax. Vol. 36, pp. 308 – 312.
- [ 23 ] - TAYLOR, B., FORD, R. 1979 - *Ketotifen in child hood asthma: a doubleblind placebo controlled trial*. Clin. Allergy. Vol. 9, pp. 241 – 243.
- [ 24 ] - TINKELMAN, D. G., MOSS, B. A. et al. 1981 - *A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophyllin, and placebo in atopic asthma*. J. Allergy Clin Immunol. Vol. 67, pp. 317 – 324.
- [ 25 ] - WENZ, W., MOHRON, M., JAGER, U. L. 1986 - *Erfahrungen mit Ketotifen bei Erkrankungen des Respirationstraktes*. Allerg. Immunol. Vol. 32, pp 3.
- [ 26 ] - BROBERGER, U., GRAFF-LONNEVIG, V., LILJA, G., RYLANDER, E. 1986 - *Ketotifen bei Polleninduziertem Asthma – eine placeboinduzierte Doppelblindstudie*. Clin. Allergy. Vol.16, pp. 119 – 127.
- [ 27 ] - MYGIND, N. 1989 - *Grundriß der Allergologie*. Steinkopf Verlag Darmstadt.
- [ 28 ] - SAUNDERS, R. N., VAN HALLEN R. G., KLIMEK, J. J. and Mitarb. 1983 - *Inhibition of the pulmonary inflammation pressure induced by platelet activation factor*. Thromb. Haemostas. Vol.50, pp. 1493.
- [ 29 ] - BRETZ, U., MARTIN, U., MAZZONI, L., NEY, U. M. 1986 -  *$\beta$ -adrenergic tachyphylaxis in the rat and its reversal and prevention by ketotifen*. Eur. J. Pharmacol. Vol. 86, pp. 321.
- [ 30 ] - *Internationaler Konsensus – Bericht zur Diagnose und Behandlung des Asthma bronchiale – März 1992*. 1993 - Pneumologie. Vol.47, pp. 245 – 288.
- [ 31 ] - NOLTE, D. 1984 - *Asthma*. Urban und Schwarzenberg .
- [ 32 ] - THOMAS, M., NOLEN, M. D., FAAFP. 1977 - *Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life*. Clinical Therapeutics, Vol. 19, No.1.
- [ 33 ] - MOMAS, I., DARTIGUENAVE, C. FAUROUX, B., BOURDAIS, M., POINSARD, R. GRIMFELD, A., JUST, J. 1998 - *Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris*. Pediatr. Pulmonol. Vol. 26, pp. 106 – 112.