

Krzysztof Kuziemski

Klinika Alergologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## Nowe spojrzenie na montelukast — lek antyleukotrienowy

### New insight into montelukast — antileukotriene drug

#### STRESZCZENIE

Leki antyleukotrienowe stanowią stosunkowo nową grupę leków o działaniu przeciwzapalnym. Od kilku lat z powodzeniem są stosowane w leczeniu chorych na astmę i astmę z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa. Znajdują również zastosowanie w przypadku innych schorzeń o podłożu alergicznym (pokrzywka, atopowe zapalenie skóry). Odnaczają się szerokim profilem bezpieczeństwa oraz nieznacznymi działaniami niepożądanymi. Z tego względu mogą stanowić uzupełnienie lub alternatywę dla glikokortykosteroidów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 5, 380–387

słowa kluczowe: leukotrieny, leki antyleukotrienowe, montelukast, zapalenie, choroby alergiczne

#### ABSTRACT

Antileukotrienes are a new class of anti-inflammatory drugs. Since several years anti-leukotriene drugs have been used successfully for the treatment of asthma alone or with comcomitant allergic rhinitis. They are also usefull in other alergic diseases (urticaria, atopic dermatitis). Anti-leukotriene drugs are charcterized by excellent safety profile with few adverse effects. Therefore they may be used as add-on therapy or an alternative to corticosteroids.

Family Medicine Forum 2009, vol. 3, nr 5, 380–387

key words: leukotrienes, antileukotriene drugs, montelukast, inflammation, allergic disorders

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Krzysztof Kuziemski  
Klinika Alergologii GUMed  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk

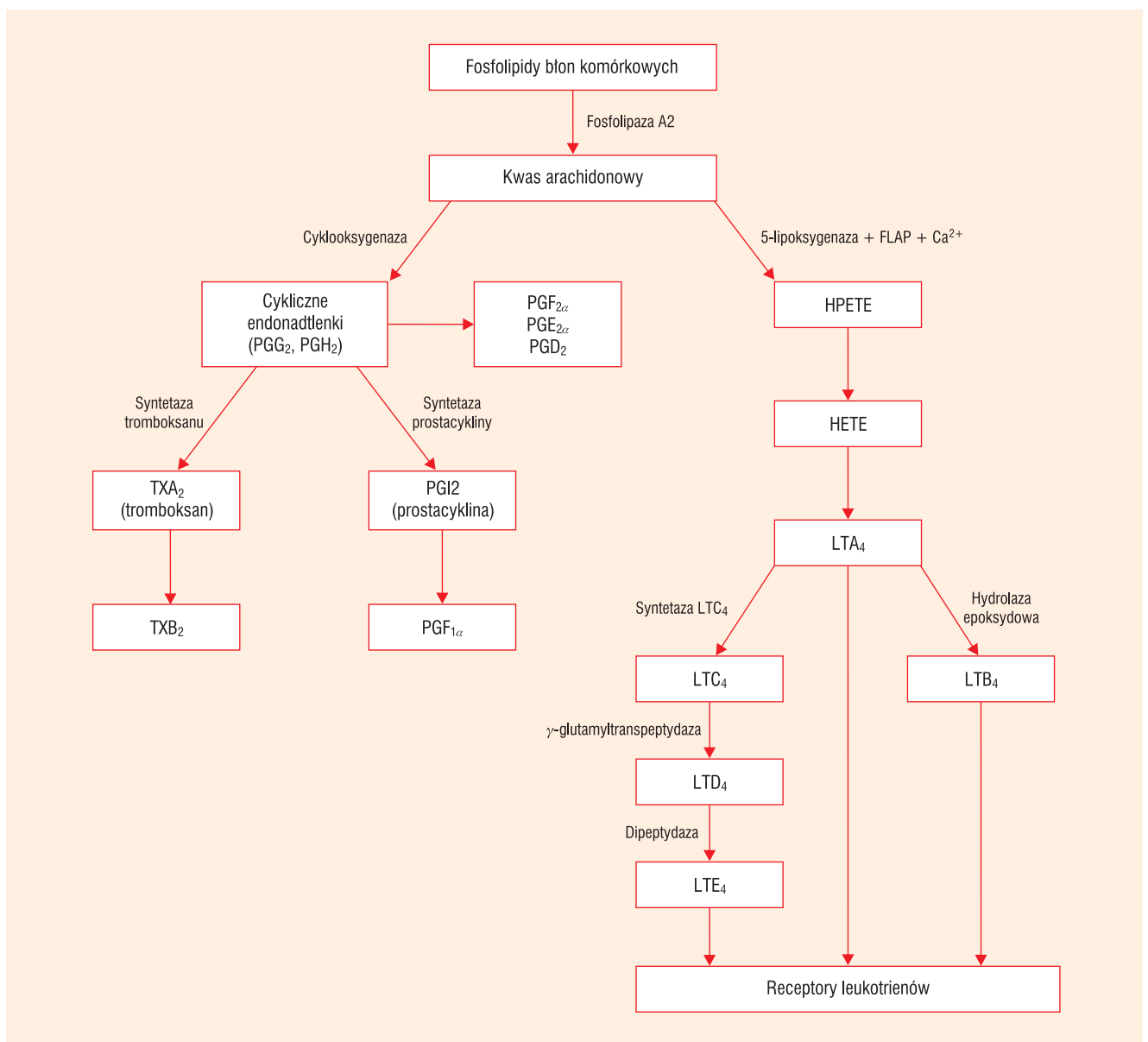
#### LEUKOTRIENY

Leukotrieny (LT, *leukotrienes*) są końcowym produktem lipooksygenacji kwasu arachidonowego. Pod względem budowy chemicznej i właściwości patofizjologicznych stanowią

zróżnicowaną grupę. Nazwa LT pochodzi od dwóch słów: „leuko” — substancji wytwarzanej przez leukocyty oraz „trien” — liczba kolejnych, występujących po sobie podwójnych wiązań. Natomiast 4 oznacza liczbę po-

dwójnych wiązań występujących w całej cząsteczce. W latach 60. ubiegłego wieku LT nazywano „wolnodziałającymi substancjami w anafilaksji” (SRS-A, *slow reacting substance of anaphylaxis*) [1]. W 1979 roku Samuelsson zidentyfikował strukturę leukotrienów oraz opisał ich trzy klasy ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) [2]. Substancje te zostały nazwane leukotrienami cysteinylowymi, ponieważ zawierają w swoim składzie cząsteczkę glu-

tationu, w której cysteina zawiera atom siarki. Samuelsson za prace nad strukturą LT został uhonorowany w 1982 roku Nagrodą Nobla. Szczegółowy metabolizm kwasu arachidonowego (kaskada kwasu arachidonowego) oraz jego produkty pośrednie i końcowe przedstawiono na rycinie 1 [3]. Metabolizm przebiega dwoma niezależnymi szlakami przy udziale dwóch głównych enzymów: cyklooksygenazy i lipoksygenazy.



**Rycina 1.** Szlak przemian metabolicznych kwasu arachidonowego. FLAP (*5-lipoxygenase activating protein*) — białko aktywujące 5-lipoksygenazę; PG (*prostaglandin*) — prostaglandyny; TX (*thromboxane*) — tromboksan; LT (*leukotrienes*) — leukotrieny; HPETE (*hydroperoxy eicosatetraenoic acid*) — kwas hydroperoksyarachidonowy; HETE (*hydroxy eicosatetraenoic acid*) — kwas hydroksyarachidonowy

W wyniku cykooksygenacji powstają prostaglandyny, prostacyklina i tromboksan, a lipoksygenacji — leukotrieny cysteinyłowe. Biologiczne efekty LT w organizmie wiążą się z ich oddziaływaniem na swoiste receptory leukotrienowe (cysLT<sub>1</sub> i cysLT<sub>2</sub>).

### BIOLOGICZNE EFEKTY LEUKOTRIENÓW

Leukotrieny cysteinyłowe wykazują silne działanie biologiczne. Mogą być syntetyzowane przez leukocyty kwasochłonne (eozynofile), komórki tuczne (makrofagi) oraz mastocyty. Odgrywają znaczącą rolę w rozwoju i podtrzymaniu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz w zapaleniu alergicznym. Najlepiej poznano mechanizm oddziaływania LT w układzie oddechowym. Leukotrieny obkurczają mięśniówkę gładką oskrzeli zarówno w oskrzelach głównych, jak i obwodowych, podczas gdy histamina kurczy głównie mięśniówkę oskrzeli obwodowych o mniejszej średnicy [4]. Utrzymywanie się skurczu oskrzeli po zadziałaniu LT jest dłuższe (30–40 min) niż po histaminie (ok. 10 min) [5]. W układzie oddechowym, LT są

odpowiedzialne, poza skurczem mięśniówki gładkiej, za wzrost wydzielania gęstego, lepkiego śluzu w oskrzelach oraz miejscowy obrzęk błony śluzowej oskrzeli [6].

Biologiczne efekty oddziaływania LT w organizmie człowieka przedstawiono w tabeli 1 [7–9].

### Zastosowanie leków antyleukotrienowych

Na przełomie ostatnich lat leki antyleukotrienowe ugruntowały swoją silną pozycję jako te o działaniu przeciwzapalnym. Obecnie stosowane są głównie w leczeniu astmy oraz współistnieniu astmy z alergicznym nieżytem nosa. Stosuje się dwa rodzaje leków antyleukotrienowych:

1. Antagoniści receptora dla leukotrienów cysteinyłowych cysLT<sub>1</sub> — montelukast, zafirlukast, pranlukast.
2. Inhibitor 5-lipoksygenazy — zileuton. Zileuton hamuje syntezę szlaku metabolicznego LT przez wpływ na 5-lipoksygenazę. Ze względu na możliwe działania niepożądane (polekowe uszkodzenie



**Utrzymywanie się skurczu oskrzeli po zadziałaniu LT jest dłuższe (30–40 min) niż po histaminie (ok. 10 min)**

Tabela 1

#### Biologiczne efekty oddziaływania leukotrienów na organizm człowieka

Miejsce oddziaływania	Efekt biologiczny
Układ oddechowy	Skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli Wzrost wydzielania gęstego śluzu przez komórki kubkowe Upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego Obrzęk błony śluzowej oskrzeli Wzrost nadreaktywności oskrzeli Zwiększenie liczby leukocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej oskrzeli
Nos	Wzrost ilości wodnistej wydzieliny Obrzęk śluzówki w jamach nosa Wzrost przepuszczalności śródłonka naczyń krwionośnych Poszerzenie spłotów krwionośnych
Skóra	Występowanie pokrzywki Zaostrzenie przebiegu atopowego zapalenia skóry
Ogólnoustrojowe	Zwiększenie chemotaksji eozynofili do tkanek oraz degranulacja neutrofilii Zapoczątkowanie i utrzymanie reakcji zapalnych ogólnoustrojowych poza układem oddechowym — uwalnianie czynników prozapalnych i tachykinin (np. atopowe zapalenie skóry, eozynofilowe schorzeniu układu pokarmowego, reumatoidalne zapalenie stawów)

**Tabela 2**

**Grupy leków stosowane u chorych na astmę**

Leki kontrolujące	Leki dorażne
Glikokortykosteroidy wziewne i ogólnoustrojowe	Szybkodziałające $\beta_2$ -mimetyki wziewne
Leki przeciwleukotrienowe	Wziewne leki przeciwcholinergiczne
Długodziałające $\beta_2$ -mimetyki w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi	Krótkodziałające preparaty teofiliny
Preparaty teofiliny o długim czasie działania	Krótkodziałające $\beta_2$ -mimetyki doustne
Przeciwciała anty IgE	
Kromony	

wątroby) nie jest powszechnie stosowany (w Polsce niedostępny).

**Zastosowanie leków antyleukotrienowych w terapii astmy**

Leki stosowane w terapii astmy można podzielić na dwie grupy [10]:

- leki kontrolujące przebieg choroby — stosowane codziennie, długotrwale w celu utrzymania stałej klinicznej kontroli astmy, głównie o działaniu przeciwwzapalnym;
- leki dorażne (objawowe) — stosowane „na żądanie”, w razie potrzeby, w celu szybkiego przerwania skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli w napadzie, zaostrzeniu astmy. W tych przypadkach lekami z wyboru są szybko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne.

Szczegółowy wykaz leków stosowanych w leczeniu astmy przedstawiono w tabeli 2.

Leki antyleukotrienowe powodują niewielkie rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płuc, zmniejszają zapalenie w drogach oddechowych [11, 12]. Działania te wpływają na zmniejszenie klinicznych objawów astmy. Poniżej przedstawiono szczegółowe wskazania do stosowania leków antyleukotrienowych w astmie u dorosłych i u dzieci zgodnie z zaleceniami GINA (*Global Initiative for Asthma*) [10, 13–17].

**Dorośli:**

- astma przewlekła lekka — jako alternatywa dla leczenia glikokortykosteroidami;

- astma przewlekła umiarkowana lub ciężka — jako lek dodany do glikokortykosteroidów i długodziałających  $\beta_2$ -mimetyków w celu zmniejszenia zapotrzebowania na duże dawki steroidów wziewnych;
- poprawa kontroli astmy, gdy glikokortykosteroidy wziewne nie są wystarczająco skuteczne do opanowania objawów choroby;
- astma aspirynowa z dobrą odpowiedzią na leki antyleukotrienowe.

**Dzieci do 5. roku życia oraz starsze:**

- skuteczne u dzieci z astmą o różnej ciężkości;
- zapobieganie powysiłkowemu skurczowi oskrzeli;
- zmniejszenie częstości zaostrzeń, gdy astma nie jest kontrolowana glikokortykosteroidami wziewnymi w małych dawkach;
- zmniejszenie częstości zaostrzeń sporadycznej astmy u dzieci w wieku 2–5 lat spowodowanej zakażeniami wirusowymi.

**Zastosowanie leków antyleukotrienowych w chorobach górnych dróg oddechowych**

**Alergiczny nieżyt nosa**

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń o podłożu atopowym. Obecnie w leczeniu tej jednostki chorobowej stosuje się leki antyhistaminowe, kortykosteroidy donosowe, swoistą immunoterapię oraz coraz rzadziej

**”**  
**Leki antyleukotrienowe powodują niewielkie rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płuc, zmniejszają zapalenie w drogach oddechowych**

**”**  
**Montelukast jest lekiem, który został najlepiej przebadany pod względem klinicznym, szczególnie w ANN**

kromony. Leki antyleukotrienowe znalazły zastosowanie w leczeniu ANN, podobnie jak w astmie, ze względu na wspólny patomechanizm powstawania zapalenia alergicznego, które jest podtrzymywane przez LT cysteinylowe. Inne zastosowanie leków antyleukotrienowych w chorobach górnego odcinka dróg oddechowych to: przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, polipy nosa, zapaleniu ucha środkowego u dzieci.

Najwięcej badań na temat skuteczności leków antyleukotrienowych w chorobach górnych dróg oddechowych dotyczy ANN. Montelukast jest lekiem, który został najlepiej przebadany pod względem klinicznym, szczególnie w ANN. Odnosi się to zarówno do samego montelukastu, jak również terapii skojarzonej — montelukastu z innymi lekami stosowanymi dotychczas w terapii ANN. Wyniki dużych, wieloośrodkowych badań wykazują skuteczność montelukastu w łagodzeniu objawów ANN, takich jak: blokada nosa, kichanie, zmniejszenie ilości wodnistej wydzieliny, zmniejszenie liczby przebudzeń nocnych związanych z „zatkanie” nosa [18, 19]. W badaniach potwierdzono także skuteczność połączenia montelukastu z lekami antyhistaminowymi, takimi jak loratydyna i cetyryzyna [20, 21]. Warto jednak podkreślić, że porównanie monoterapii montelukastem z glikokortykosteroidami donosowymi wskazuje na przewagę glikokortykosteroidów w zmniejszaniu codziennych objawów ANN [22]. Wykazano również, że dołączenie leku antyleukotrienowego u chorych na ANN i astmę wpływa znacząco na zmniejszenie objawów astmy bez większego wpływu na objawy ANN [23]. Stwierdzono ponadto, że połączenie montelukastu z desloratydyną powoduje opóźnienie wystąpienia późnej reakcji astmatycznej u chorych na astmę po inhalacji pospolitych aeroalergenów [24]. Wynik nowego badania klinicznego porównującego montelukast i lek antyhistaminowy z glikokortykosteroidem donosowym (flutikason)

wskazuje na zmniejszenie objawów dziennych ANN w obu grupach przy znacząco mniejszych objawach nocnych ANN w grupie stosującej flutikazon [25].

### **Polipy nosa**

Polipy nosa charakteryzują się dużą skłonnością do wielokrotnych nawrotów, mimo zastosowanego leczenia operacyjnego lub farmakologicznego (glikokortykosteroidy donosowe). Istnieją tylko nieliczne badania nad skutecznością połączenia leków antyleukotrienowych z donosowym glikokortykosteroidem wskazujące, że terapia łączona powodowała zmniejszenie bólu głowy, bólu twarzy i kichania [26].

Ważnym problemem klinicznym jest współistnienie astmy aspirynowej z polipami nosa i przewlekłym zapaleniem zatok. Szczególną rolę w tej postaci astmy odgrywają LT oraz większa liczba receptorów dla LT (cysLT<sub>1</sub>) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zastosowanie montelukastu powoduje zahamowanie odpowiedzi na aspirynę lizynową w teście prowokacji donosowej, ponadto znacząco zmniejsza objawy kliniczne astmy, naciek eozynofilowy w błonie śluzowej nosa oraz częstość nawrotów polipów [27].

### **Zastosowanie leków antyleukotrienowych w chorobach skóry**

Udowodniono, że LT odgrywają znaczącą rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz pokrzywki. W skórze chorych na AZS stwierdzono podwyższone stężenia LT. Podskórne wstrzyknięcie LT powoduje powstanie rumienia i bąbla znacznie silniejszego niż po histaminie. Ujawnienie się w pokrzywce bąbla i rumienia jest związane z degranulacją komórek tucznych. Reakcja przebiega w dwóch fazach — wczesnej i późnej. We wczesnej fazie dominuje uwalnianie histaminy, natomiast w fazie późnej silniej dominują LT cysteinylowe. Z tego względu podjęto próby zastosowania leków antyleukotrienowych w terapii tych schorzeń.



**Badania przemawiają  
za skutecznością  
montelukastu  
w zmniejszaniu częstości  
objawów atopowego  
zapalenia skóry**

### Atopowe zapalenie skóry

Badania przemawiają za skutecznością montelukastu w zmniejszaniu częstości objawów AZS. Nettis i wsp. [28] udowodnili skuteczność montelukastu względem placebo po 6 tygodniach leczenia u chorych na ciężką postacią AZS. Nasilenie objawów oceniano za pomocą skali SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*). Osoby chore otrzymujące montelukast miały zmniejszenie nasilenia objawów o 20% w porównaniu z placebo, natomiast nie było różnic dotyczących zmniejszenia świądu. Yanase i wsp. [29] potwierdzili skuteczność 10 mg montelukastu po dołączeniu do terapii standardowej AZS. W okresie 4 tygodni leczenia zauważono poprawę kliniczną przez zmniejszanie złuszczenia, suchości i uszkodzenia skóry oraz jej lichenifikacji. Podobne obserwacje dotyczą także dzieci chorych na AZS [30]. Jednak ostatnio Friedmann i wsp. [31] w dużym randomizowanym wieloośrodkowym badaniu nie stwierdzili istotnych różnic w skuteczności montelukastu w odniesieniu do placebo.

### Pokrzywki

Obecnie jest niewiele badań potwierdzających skuteczność leków antyleukotrienowych w pokrzywkach o różnej etiologii. Nettis i wsp. [32] oceniali wpływ montelukastu i loratydyny na pokrzywkę wywołaną przez ucisk. Stwierdzili, że terapia skojarzona montelukastem z loratydyną zapewnia zmniejszenie reakcji na ucisk lub jej całkowite zahamowanie w porównaniu z zastosowaniem samej loratydyny. Podobne efekty uzyskał Erbagci [33] w zmniejszaniu nasilenia objawów po leczeniu montelukastem chorych na pokrzywkę idiopatyczną. Jednak nie wszyscy badacze potwierdzają skuteczność stosowania leków antyleukotrienowych podawanych w mono-

terapii lub terapii skojarzonej w leczeniu przewlekłych pokrzywek [34].

### Zastosowanie leków antyleukotrienowych w innych schorzeniach

Istnieją kazuistyczne doniesienia kliniczne o zastosowaniu leków antyleukotrienowych w terapii niektórych schorzeń przewodu pokarmowego. Dotychczas przeprowadzono próby ze skutecznym zastosowaniem montelukastu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka (EGID, *eosinophilic gastrointestinal disorders*) [35]. Jest to rzadka przewlekła choroba z naciekami eozynofilowymi w ścianie żołądka. Choroba może występować samoistnie lub być jedną ze składowych Zespołu Churga-Straussa (objawy wielonarządowe) [36]. Podstawę terapii EGID stanowią kortykosteroidy przyjmowane parenteralnie. Wyniki innych badań wskazują na skuteczność montelukastu w leczeniu eozynofilowego zapalenia dwunastnicy u dzieci [37]. Do chwili obecnej brakuje wiarygodnych badań z randomizacją i podwójnie ślełą próbą u chorych na eozynofilowe schorzenia układu pokarmowego.

Do innych schorzeń o podłożu zapalnym, w którym leukotrieny mogą odgrywać istotną rolę należą:

- zakażenia RSV (*respiratory syncytial virus*) u dzieci;
- mukowiscydoza;
- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *chronic graft versus host disease*).

W tych jednostkach chorobowych przeprowadzono skuteczne próby kliniczne leczenia montelukastem [38–40]. Jednak pełna efektywność leków antyleukotrienowych musi zostać jeszcze potwierdzona w innych badaniach z randomizacją.



**Terapia skojarzona montelukastem z loratydyną zapewnia zmniejszenie reakcji na ucisk lub jej całkowite zahamowanie w porównaniu z zastosowaniem samej loratydyny**

## PODSUMOWANIE

Leki antyleukotrienowe są stosunkowo nową grupą leków o działaniu przeciwzapalnym. Obecnie znalazły szerokie zastosowanie przede wszystkim w terapii astmy i alergicznego nieżytu nosa. W porównaniu z glikokortykosteroidami wykazują mniejszy efekt przeciwzapalny. Z drugiej strony odznaczają się dobrym profilem bezpie-

czeństwa. Z tego względu mogą stanowić uzupełnienie dla dotychczasowego leczenia lub w niektórych przypadkach alternatywę dla glikokortykosteroidów. Zastosowanie tej grupy leków w innych schorzeniach (choroby niealergiczne) wymaga jeszcze przeprowadzenia wielu badań klinicznych w celu potwierdzenia ich pełnej skuteczności farmakologicznej.

## PIŚMIENNICTWO

- Holgate S.T. The history of leukotrienes and leukotriene modifying drugs. *Clin. Exp. All. Rev.* 2001; 1: 193–195.
- Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568–575.
- Kuziemski K., Mincewicz G., Sopol R. Zastosowanie antagonistów receptorów leukotrienów i inhibitorów 5-lipoksygenazy w leczeniu astmy oskrzelowej. *Pol. Merk. Lek.* 1998; 30: 317–320.
- Pichurko B.M., Ingram R.H. Jr, Sperling S.I. i wsp. Localization of the site of the bronchoconstrictor effects of leukotriene C4 compared with that of histamine in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 334–339.
- Sampson A.P. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 995–1004.
- Pauwels R.A., Joos G.F., Kips J.C. Leukotrienes as therapeutic target in asthma. *Allergy* 1995; 50: 615–622.
- Howarth P.H. Leukotrienes in rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 191: 133–136.
- Donnelly A.L., Glass M., Minkwitz M.C. i wsp. The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1734–1739.
- Pacor M.L., Di Lorenzo G., Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31: 1607–1614.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/> (Updated December 2008).
- Lipworth B.J. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet.* 1999; 353 (9146): 57–62.
- Barnes N.C., Miller C.J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–83.
- Vaquero M.J., Casan P., Castillo J. i wsp. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204–210.
- Bjermer L., Bisgaard H., Bousquet J. i wsp. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327 (7420): 891–895.
- de Benedictis F.M., del Giudice M.M., Forenza N. i wsp. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 291–295.
- Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W. i wsp. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Pediatr.* 2001; 138: 694–698.
- Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. i wsp. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 315–322.
- van Adelsberg J., Philip G., LaForce C.F. i wsp. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 2: 214–222.
- Nayak A.S., Philip G., Lu S. i wsp. 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; 6: 592–600.
- Meltzer E.O., Malmstrom K., Lu S. i wsp. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 5: 917–922.
- Kurowski M., Kuna P., Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symp-

- toms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004; 3: 280–288.
22. Ratner P.H., Howland W.C., Arastu R. i wsp. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 5: 536–452.
  23. Nathan R.A. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 182–190.
  24. Davis B.E., Illamperuma C., Gauvreau G.M. i wsp. Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1302–1308.
  25. Pinar E., Eryigit O., Oncel S. i wsp. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2008; 1: 61–66.
  26. Kieff D.A., Busaba N.Y. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005; 12: 941–945.
  27. Micheletto C., Tognella S., Visconti M. i wsp. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study v. placebo. *Allergy* 2004; 3: 289–294.
  28. Nettis E., Pannofino A., Fannelli M. i wsp. Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm. Venereol.* 2002; 82: 297–308.
  29. Yanase D.J., David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 89–93.
  30. Pei A.Y., Chan H.H., Leung T.F. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pilot study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 3: 154–158.
  31. Friedmann P.S., Palmer R., Tan E. i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 10: 1536–1540.
  32. Nettis E., Pannofino A., Cavallo E. i wsp. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 1: 212–223.
  33. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 110: 484–488.
  34. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P. i wsp. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 3: 619–625.
  35. Quack I., Sellin L., Buchner N.J. i wsp. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl-long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterol.* 2005; 5: 24–27.
  36. Kuziemski K., Jassem E. Eozynofilie płucne. *Alergia* 2008; 2: 24–27.
  37. Friesen C.A. Kearns G.L., Andre L. i wsp. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38: 343–351.
  38. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 379–383.
  39. Schmitt-Grohe S., Eickmeier O., Schubert R. i wsp. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 599–605.
  40. Or B., Gesundheit B., Resnick I. i wsp. Sparing effect by montelukast treatment for Chronic Graft Versus Host Disease: A Pilot Study. *Transplantation* 2007; 83: 577–581.