

Andrzej M. Fal^{1, 2}, Agnieszka Kopec²¹Katedra Zdrowia Publicznego, Zakład Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Andrzej M. Fal

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Panaszek

Miejsce leukotrienów w patofizjologii astmy oskrzelowej. Konieczność leczenia przeciwleukotrienowego

Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma.

Necessity for antileukotrienes treatment

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory airway disease in which many inflammatory cells and mediators participate. Inhaled corticosteroids (ICs) are recommended as the most effective anti-inflammatory medications currently available for the treatment of asthma. However, some patients don't achieve asthma control even when these agents are used in high doses in monotherapy or in combination with long-acting beta2-mimetics. During asthmatic inflammation various cellular pathways are activated. Among them, leukotriene synthesis pathway is of great importance. Leukotrienes, such as leukotriene C4, D4, E4 (named "cysteinyl-leukotrienes") are known as both strong bronchoconstrictors and inflammation stimulators. They increase vascular permeability, mucus production in bronchi and may contribute to airway remodeling. Their chemotactic effect on various inflammatory cells (eosinophils, mast cells, neutrophils) contributes to the maintenance of chronic inflammation in the airways. These biological activities suggest a prominent role of leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Although ICs suppress many of the components of asthmatic inflammation, they don't affect the leukotriene synthesis. Thus, additional therapy with leukotriene antagonists, may be beneficial for this group of asthmatics. It is well documented that antileukotrienes have anti-inflammatory and bronchoprotective effects. They are particularly effective in patients with aspirin-sensitive asthma and those with concomitant allergic rhinitis. Antileukotrienes are also used in the prevention of exercise- and cold-air-induced bronchoconstriction. Less effective in monotherapy, as add-on therapy to ICs, antileukotrienes improve asthma control resulting in the reduction of the frequency of asthma exacerbations and the use of short-acting beta2-mimetics as well as the improvement in lung function. This review summarizes current knowledge on the role of leukotrienes in the pathogenesis of asthma and clinical aspects of therapy with antileukotrienes.

Key words: leukotrienes, asthma, allergic rhinitis, antileukotrienes, inflammation, cysteinyl-leukotrienes**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 68–73****Streszczenie**

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek zapalnych i mediatorów. Obecnie rekomenduje się wziewne glikokortykosteroidy, jako najbardziej skuteczne leki przeciwzapalne dostępne w leczeniu astmy. Niektórzy pacjenci nie osiągają jednak kontroli choroby, mimo stosowania dużych dawek wziewnych glikokortykosteroidów w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającymi beta2-mimetykami. W przebiegu zapalenia astmatycznego ulegają aktywacji różne szlaki komórkowe. Szczególnie ważna jest ścieżka prowadząca do syntezy leukotrienów. Leukotrieny, takie jak leukotrien C4, D4, E4 (zwane leukotrienami cysteinylowymi), są znane z silnego działania prozapalnego oraz kurczącego oskrzela. Leukotrieny zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych i produkcję śluzu w oskrzelach oraz mogą przyczynić się do niekorzystnej przebudowy oskrzeli (remodelingu). Ich działanie chemotaktyczne na różne komórki zapalne (eozynofile, mastocyty, neutrofile) przyczynia się do podtrzymywania przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych. Te biologiczne działania leukotrienów wskazują na ich ważną rolę w patogenezie astmy. Chociaż wziewne glikokorty-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej M. Fal, Katedra Zdrowia Publicznego AM, ul. Bartla 5, 51–618 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

kosteroidy hamują wiele składowych zapalenia astmatycznego, to nie wpływają one na syntezę leukotrienów. W związku z tym dodatkowa terapia za pomocą antagonistów leukotrienów może okazać się korzystna dla tej grupy astmatyków. Dobrze udokumentowano działanie przeciwzapalne i bronchoprotekcyjne antyleukotrienów. Są one szczególnie skuteczne u pacjentów z astmą aspirynową i tych ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa. Leki antyleukotrienu są także stosowane w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanym wysiłkiem i zimnym powietrzem. Mniej skuteczne w monoterapii, jako terapia dodana do wziewnych glikokortykosteroidów, poprawiają kontrolę astmy, powodując zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby, zużycia krótko działających beta2-mimetyków oraz poprawę funkcji płuc. Artykuł podsumowuje obecną wiedzę na temat roli leukotrienów w patogenezie astmy oraz aspektów klinicznych terapii lekami antyleukotrienowymi.

Słowa kluczowe: leukotrieny, astma, alergiczny nieżyt nosa, antyleukotrieny, zapalenie, cisteinylowe leukotrieny

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 68–73

Współczesna terapia astmy jest ukierunkowana na jak najlepszą kontrolę zapalenia astmatycznego w drogach oddechowych. Niewątpliwie najistotniejsze znaczenie w terapii przeciwzapalnej choroby mają wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), uznawane od lat za leki pierwszego rzutu w leczeniu astmy. Wiadomo jednak, że wGKS nie kontrolują wszystkich torów zapalenia astmatycznego, a zwłaszcza nie wpływają na syntezę leukotrienów — mediatorów odgrywających ważną rolę w patogenezie astmy i alergicznego nieżytu nosa [1]. Dodatkowa blokada tego szlaku przez zastosowanie leków antyleukotrienowych może, w pewnych sytuacjach klinicznych, przynieść kolejne korzyści i zapewnić lepszą kontrolę zapalenia. Kiedy zatem podjąć decyzję o włączeniu leku antyleukotrienu do terapii astmy? Którzy pacjenci najbardziej skorzystają z takiej formy leczenia?

Leukotrieny są metabolitami kwasu arachidonowego, uwalnianego z fosfolipidów błon komórkowych w procesie aktywacji komórek przez antygeny, prozapalne cytokiny, składniki dopełniacza i drobnoustroje [2]. Uwolniony z błony komórkowej kwas arachidonowy ulega przekształceniu w leukotrien A₄ (LTA₄) pod wpływem enzymu 5-lipooksygenazy (5-LO) i białka aktywującego FLAP. Leukotrien A₄ jest niestabilnym prekursorem wszystkich aktywnych biologicznie leukotrienów. Pod wpływem hydrolazy może on ulec konwersji do leukotrienu B₄ (LTB₄) lub w reakcji sprzęgania z glutationem utworzyć leukotrien C₄ (LTC₄) pod wpływem syntazy LTC₄. Leukotrien C₄ jest następnie metabolizowany do leukotrienu D₄ (LTD₄), z którego po usunięciu reszty glicyny powstaje leukotrien E₄ (LTE₄). Leukotrieny powstające przez przyłączenie glutationu (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są nazywane cisteinyłowymi leukotrienami — cysLT (zawierają w swojej cząsteczce cystynę). Cisteinylowe leukotrieny wywierają swoje działanie biologiczne za pośrednictwem receptorów komórkowych typu 1 (LTR1) i typu 2 (LTR2). Receptory LTR1 są zlokalizowane na wielu komórkach zapalnych, między innymi eozynofilach, mastocytach,

monocytach, makrofagach, neutrofilach oraz komórkach śródbłona naczyniowego, na nabłonku błony śluzowej dróg oddechowych, limfocytach T CD4 i komórkach mięśni gładkich oskrzeli [3, 4]. W błonie śluzowej nosa LTR1 został zlokalizowany między innymi na komórkach śródbłona naczyniowego i w nabłonku gruczołowym [4]. Ekspresję receptora LTR1 wykazano również na komórkach dendrytycznych, odgrywających ważną rolę we wczesnej reakcji alergicznej (prezentacja antygeny limfocytom T) [5]. Receptory LTR2 są również ekspozowane na komórkach prozapalnych, a dodatkowo występują w tkankach poza układem oddechowym, takich jak mózg, serce, nadnercza, śledziona [6]. Poszczególne typy receptorów różnią się siłą wiązania cyst — największe powinowactwo do LTR1 wykazuje LTD₄, a najsłabsze LTE₄. Receptor LTR2 z jednakową siłą wiąże LTD₄ i LTC₄, najsłabiej LTE₄ [7]. Efekty biologiczne cysLT są związane głównie z pobudzeniem receptora LTR1. Nie poznano jeszcze w pełni skutków pobudzenia LTR2. Jak wspomniano wcześniej, cysLT wywierają swoje działanie praktycznie na wszystkich etapach zapalenia alergicznego. Głównym źródłem leukotrienów we wczesnej fazie reakcji alergicznej jest komórka tuczna. Syntezę kwasu arachidonowego zapoczątkowuje wiązanie alergenu ze swoistym przeciwciałem klasy E na powierzchni mastocyta [8]. Produkcja i uwalnianie cysLT rozpoczyna się już w kilka minut po ekspozycji na alergen.

Uważa się, że cysLT mogą odgrywać ważną rolę w rekrutacji komórek dendrytycznych do miejsc ekspozycji alergenowej [9]. Wzmagają także procesy prezentacji antygeny, a także pobudzają proliferację limfocytów T i produkcję cytokin przez te komórki [10, 11]. Leukotrien D₄ bezpośrednio zwiększa syntezę przeciwciał IgE przez limfocyty B [12]. U uczulonych myszy pobawionych syntazy LTC₄ zaobserwowano redukcję stężenia swoistych IgE po prowokacji alergenem [13]. Wysokie stężenia cysLT w wydzielinie z nosa stwierdza się już po 5 minutach ekspozycji na pyłki traw u uczu-

lonych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, a wartości te korelują z czasem trwania objawów [14]. Pobudzenie receptorów LTR1 na komórkach nabłonka i śródbłonka dróg oddechowych wywołuje obrzęk oraz przekrwienie błony śluzowej nosa i oskrzeli, hipersekrecję śluzu przez komórki kubkowe, a także upośledzenie klirensu rzęskowego w drogach oddechowych [15, 16]. Typowe objawy ze strony nosa obserwowane we wczesnej fazie reakcji alergicznej to wyciek wodnistej wydzieliny, kichanie, świąd i zatkanie nosa. Bezpośrednia aplikacja LTD4 na błonę śluzową nosa pacjentów z alergicznym nieżytem nosa powodowała zależne od dawki LTD4 zwiększenie ilości wydzieliny w nosie, uczucie zatkania z towarzyszącym wzrostem oporu przepływu powietrza i zwiększeniem przepływu krwi w naczyniach błony śluzowej nosa. Szczyt nasilenia objawów zanotowano po 5 minutach od aplikacji LTD4, a całkowity czas trwania objawów wynosił kilka godzin [17, 18]. Powszechnie znane są również silne właściwości bronchokonstrykcyjne leukotrienów. Leukotrien C4 powoduje skurcz mięśni gładkich oskrzeli prawie 1000 razy, a LTD4 5000 razy silniej od histaminy, przy czym efekt ten utrzymuje się znacznie dłużej (stąd pierwotna nazwa leukotrienów: wolnodziałająca substancja anafilaksji — SRS-A). Uwalnianie cysLT w drogach oddechowych w trakcie reakcji astmatycznej powoduje zatem silny skurcz oskrzeli i przyczynia się do rozwoju ich nadreaktywności [19]. Badania na mysim modelu astmy wykazały znamiennej redukcję nadreaktywności oskrzeli po prowokacji alergenowej u myszy pozbawionych syntazy LTC4 w porównaniu ze szczepem dzikim [13].

Leukotrieny uczestniczą nie tylko na wczesnych etapach reakcji alergicznej, ale wpływają na chemotaksję i aktywację wielu komórek prozapalnych, biorą udział w podtrzymywaniu przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych [20]. Cysteinyłowe leukotrieny wykazują silne działanie chemotaktyczne względem eozynofiliów — głównych komórek zaangażowanych w późną fazę reakcji alergicznej [18]. Pojawia się ona po 4–8 godzinach od ekspozycji na alergen, a głównym źródłem cysLT w tej fazie zapalenia są eozynofile [21]. Ważnym źródłem cysLT są również bazofile, makrofagi i neutrofile. Poszczególne komórki charakteryzuje określony profil syntezy leukotrienów, na przykład eozynofile produkują głównie LTC4, neutrofile LTB4, a makrofagi oba typy leukotrienów.

Leukotrien B4, poprzez reakcję z receptorami BLT1 i BLT2 działa chemotaktycznie na neutrofile, hamując także apoptozę tych komórek [22]. Neutrofilowe zapalenie odgrywa ważną rolę w cięż-

kiej, trudnej astmie; występuje również w trakcie zaostrzeń choroby.

Zwiększone wytwarzanie cysLT obserwuje się u wszystkich astmatyków, zwłaszcza w okresie objawowym (zaostrzenia), ale także po prowokacji czynnikiem swoistym (alergenem) lub nieswoistym (wysiłek, zimno) [23]. Szczególnym fenotypem astmy, w której występuje nadprodukcja cysLT uwarunkowana obecnością polimorfizmu genu syntazy LTC4, jest astma aspirynowa [24, 25]. Istnieją dowody wskazujące na związek między występowaniem określonych alleli genów syntazy LTC4 a ciężkością przebiegu astmy [26]. Stworzono hipotezę, że zwiększona produkcja cysLT może być czynnikiem predysponującym do ciężkiego przebiegu astmy, niezależnie od współistnienia idiosynkrazji aspirynowej.

Istnieją również dane wskazujące na bezpośredni wpływ cysLT na wzrost fibroblastów i syntezę kolagenu, a także proliferację komórek mięśni gładkich oskrzeli, co w efekcie prowadzi do remodelingu oskrzeli [27].

Poznanie kluczowej roli szlaku leukotrienowego w patogenezie zapalenia astmatycznego, zwłaszcza wpływu leukotrienów na rozwój remodelingu dróg oddechowych, wywołało ponowną dyskusję na temat miejsca leków antyleukotrienowych w terapii astmy.

Obecnie wyróżnia się 2 grupy leków antyleukotrienowych. Są to: antagoniści receptora LTR1 (zafirlukast, montelukast i pranlukast) oraz inhibitory 5-LO (zileuton). Inhibitory 5-LO, poprzez hamowanie przemian kwasu arachidonowego, zapobiegają syntezie cysLT i leukotrienu B4. Ze względu na hepatotoksyczność stosowanie zileutonu jest ograniczone. W Polsce lek ten nie jest zarejestrowany. Najczęściej w terapii astmy stosuje się preparaty antagonistów LTR1 (w Polsce dostępne zafirlukast i montelukast), które zapobiegają wiązaniu cysLT do komórki, blokując efekty pobudzenia receptora LT1 i nie wpływając na syntezę LTB4 oraz działanie leukotrienów poprzez receptor LT2.

Badania kliniczne nad zastosowaniem antagonistów LTR1 w astmie pokazują, że leki te charakteryzują się niewielkim efektem rozszerzającym oskrzela, poprawiają funkcję płuc, zmniejszają kaszel, mają działanie przeciwzapalne i wpływają na zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy [28–30]. Wpływ leków antyleukotrienowych na redukcję zapalenia w drogach oddechowych został dobrze udokumentowany. W trakcie terapii montelukastem zaobserwowano redukcję stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu [31, 32] oraz zmniejszenie liczby eozynofiliów w BAL-u i płwocinie

pacjentów z astmą [33]. Wykazano również dużą skuteczność antyleukotrienów w zapobieganiu ostremu skurczowi oskrzeli wywołanemu ekspozycją na alergeny, wysiłek, zimne powietrze i kwas acetylosalicylowy [34–37]. Zastosowanie pojedynczej dawki montelukastu 2 godziny przed wysiłkiem skutecznie zapobiegało wystąpieniu powysiłkowego bronchospazmu, a efekt ten utrzymywał się do 6 godzin po przyjęciu leku [38]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku zafirlukastu [39]. Niezmiernie ważne są obserwacje dotyczące roli leków antyleukotrienowych w zapobieganiu i leczeniu remodelingu dróg oddechowych. Wyniki badań przeprowadzonych na mysim modelu astmy alergicznej pokazały, że montelukast może zapobiegać zmianom strukturalnym typowym dla remodelingu [40]. Stosowanie montelukastu i pranlukastu zapobiegało hiperplazji gruczołów kubkowych i podnabłonkowej depozycji kolagenu, hamując procesy włóknienia w drogach oddechowych i uwalnianie profibrotycznych mediatorów (np. TGF- β 1) [41]. Ponadto, montelukast powodował cofanie się zmian typowych dla remodelingu, czego nie zaobserwowano po zastosowaniu glikokortykosteroidów w dawkach terapeutycznych [42]. Przytoczone wyniki pochodzą z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, choć istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące małej grupy pacjentów wykazujące skuteczność terapii antyleukotrienowej w leczeniu remodelingu oskrzeli, ale wymagają one jeszcze potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych [43].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi „światowej strategii rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy” — GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2008 [44] leki antyleukotrienowe można podawać alternatywnie do wGKS w drugim stopniu leczenia astmy. Jednak zdaniem ekspertów stosowane w monoterapii są mniej skuteczne od niskich dawek wGKS [45]. Zamiana wGKS na lek antyleukotrienowy może wiązać się z ryzykiem utraty kontroli astmy. Autorzy zaznaczają, że rozpoczynanie terapii astmy od leku antyleukotrienowego powinno być zarezerwowane dla tych pacjentów, którzy nie tolerują wGKS (z powodu działań niepożądanych) lub nie chcą ich stosować (steroidofobia). Natomiast antyleukotrieny dodane do wGKS w wyższych stopniach leczenia astmy pozwalają na redukcję dawki wGKS i poprawę kontroli astmy, zmniejszając potrzebę stosowania krótkodziałających β 2-mimetyków u pacjentów, u których sam wGKS w dużej lub małej dawce nie kontroluje choroby [46, 47]. Należy jednak pamiętać, że długodziałające β 2-mimetyki (LABA) wykazują przewagę nad antyleukotrienami, jeśli są stosowane w

ramach terapii dodanej do wGKS [48–50]. Zapewniają również długotrwały efekt bronchodylatoryczny, wpływając w ten sposób na lepszą kontrolę astmy. Biorąc jednak pod uwagę (jako punkt końcowy) wpływ terapii na markery zapalenia, takie jak eozynofilia, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu czy stopień nadreaktywności oskrzeli — skuteczność leków antyleukotrienowych w tym zakresie jest większa [51].

Antyleukotrieny mogą być również alternatywą dla szybko działających β 2-mimetyków w leczeniu bronchospazmu wywołanego wysiłkiem [52]. Zdaniem ekspertów, grupą pacjentów, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z terapii tymi lekami, są astmatycy z idiosynkrazją aspirynową i chorzy ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa (ARA, *allergic rhinitis and asthma*) i dużą nadreaktywnością oskrzeli [53].

Montelukast okazał się skutecznym lekiem w łagodzeniu takich objawów ARA, jak uczucie zatkania nosa, kichanie, wodnisty katar, świąd, nocne przebudzenia. Zaobserwowano również redukcję współtowarzyszących objawów ocznych w postaci łzawienia, świądu, zaczerwienienia oka [51, 54, 55].

Zgodnie z koncepcją wspólnych dróg oddechowych, ARA jest niezależnym czynnikiem rozwoju astmy alergicznej, a skuteczne leczenie zapalenia alergicznego błony śluzowej nosa może zapobiec rozwojowi astmy. Glikokortykosteroidy wziewne są najskuteczniejszymi lekami hamującymi proces zapalny zarówno w przypadku astmy, jak i ARA. Stosowane donosowo GKS nie wpływają na kontrolę astmy, parametry funkcji płuc i zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli [56]. Współistnienie astmy i ARA wymaga odrębnego podawania GKS — dooskrzelowo i donosowo, co niektórym pacjentom może sprawiać kłopot. U tych osób rozwiązaniem może być zastosowanie leku antyleukotrienowego, który podawany w formie doustnej działa przeciwzapalnie na górne i dolne drogi oddechowe. Wykazano, że terapia montelukastem pacjentów z okresowym nieżytem nosa poprawiała jednocześnie kontrolę astmy i wpływała korzystnie na jakość ich życia [57]. Skuteczność montelukastu potwierdzono również w leczeniu przewlekłego alergicznego nieżytku nosa współistniejącego z astmą [58, 59].

Odrębnym problemem pozostaje zróżnicowana odpowiedź na terapię antyleukotrienową, co powoduje, że niektórzy pacjenci odnoszą większe, a inni mniejsze korzyści z terapii. Interesujących wniosków dostarczyła retrospektywna analiza kilku dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną, leczonych montelukastem

versus wGKS [60]. Zaobserwowano pozytywną korelację między odpowiedzią na montelukast (wyrażoną liczbą dni wolnych od objawów astmy) a masą ciała pacjenta. Chorzy z nadwagą i otyli odnosili większe korzyści z terapii montelukastem niż z wGKS. W grupie pacjentów z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała zaobserwowano lepsze efekty kliniczne po zastosowaniu wGKS — ich skuteczność malała wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała. Jednocześnie stwierdzono wzrost skuteczności montelukastu w tej grupie chorych. Autorzy sugerują, że osoby otyłe mogą lepiej odpowiadać na tę grupę leków.

Inną przyczyną zróżnicowanej odpowiedzi na terapię antyleukotrienową są wspomniane wcześniej czynniki genetyczne (polimorfizm genu syntazy LTC₄). Brakuje jednak ogólnie dostępnych testów (np. do pomiaru stężenia LTE₄ w moczu) identyfikujących osoby, które odniosłyby potencjalne korzyści z terapii antyleukotrienowej (chorzy z nadmierną spoczynkową produkcją cysLT).

Ważną rolę przy wyborze leczenia odgrywa współpraca z pacjentem. Szacuje się, że 20–50% chorych nie stosuje się do zaleceń lekarskich i rezygnuje ze stosowania wGKS [61]. Przyczynia się do tego brak natychmiastowej odpowiedzi na wGKS, obawa przed działaniami niepożądanymi lub trudności w prawidłowym przyjęciu leku. W tej sytuacji lek antyleukotrienowy, dostępny w formie tabletki, dobrze tolerowany przez większość chorych, jest godną rozważenia opcją.

Podsumowując, blokada szlaku antyleukotrienowego u pacjentów z astmą może przynieść dodatkowe korzyści, szczególnie u osób ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa, idiosyncrazją aspirynową i polipami nosa. Kolejną grupę stanowią chorzy z silnie wyrażoną nadreaktywnością oskrzeli, bronchospazmem wywołanym przez alergeny, wysiłek i zimne powietrze. Antyleukotrieny są lekami z wyboru u pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie mogą lub nie chcą stosować wGKS. Ponadto, biorąc pod uwagę potencjalne „antyremodelingowe” działanie tych preparatów, może powinno się rozpoczynać terapię astmy od razu od podania połączenia wGKS i leku antyleukotrienowego?

Piśmiennictwo

- Mondino C., Ciabattini G., Koch P. i wsp. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 761–767.
- Yopp A.C., Randolph G.J., Bromberg J.S. Leukotrienes, sphingolipids, and leukocyte trafficking. *J. Immunol.* 2003; 171: 5–10.
- Figuerola D.J., Breyer R.M., Defoe S.K. i wsp. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 226–233.
- Shirasaki H., Kanaizumi E., Watanabe K. i wsp. Expression and localization of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1007–1012.
- Okunishi K., Dohi M., Nakagome K. i wsp. A novel role of cysteinyl leukotrienes to promote dendritic cell activation in the antigen-induced immune responses in the lung. *J. Immunol.* 2004; 173: 6393–6402.
- Heise C.E., O'Dowd B.F., Figueroa D.J. i wsp. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 30 531–30 536.
- Hui Y., Cheng Y., Smalera I. i wsp. Directed vascular expression of human cysteinyl leukotriene 2 receptor modulates endothelial permeability and systemic blood pressure. *Circulation* 2004; 110: 3360–3366.
- Montuschi P., Sala A., Dahlen S.E., Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov. Today* 2007; 12: 404–412.
- Parameswaran K., Liang H., Fanat A. i wsp.: Role for cysteinyl leukotrienes in allergen-induced change in circulating dendritic cell number in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 73–79.
- Robbiani D.F., Finch R.A., Jäger D. i wsp. The leukotriene C(4) transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3beta, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes. *Cell* 2000; 103: 757–768.
- Chibana K., Ishii Y., Asakura T., Fukuda T. Effect of cysteinyl leukotriene on the antigen presenting function of monocyte-derived dendritic cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 62.
- Lamoureux J., Stankova J., Rola-Pleszczynski M. Leukotriene D4 enhances immunoglobulin production in CD40-activated human B lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 924–930.
- Kim D.C., Hsu F.I., Barrett N.A. i wsp. Cysteinyl leukotrienes regulate Th2 cell-dependent pulmonary inflammation. *J. Immunol.* 2006; 176: 4440–4448.
- Miadonna A., Tedeschi A., Leggieri E. i wsp. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 357–362.
- Haberal I., Corey J.P. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129: 274–279.
- Henderson W.R. Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 684–697.
- Bisgaard H., Olsson P., Bende M. Effect of leukotriene D4 on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. *Clin. Allergy* 1986; 16: 289–297.
- Okuda M., Watase T., Mezawa A., Liu C.M. The role of leukotriene D4 in allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 1988; 60: 537–540.
- Björck T., Dahlén S.E. Leukotrienes and histamine mediate IgE-dependent contractions of human bronchi: pharmacological evidence obtained with tissues from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Pulm. Pharmacol.* 1993; 6: 87–96.
- Bautz F., Denzlinger C., Kanz L., Mohle R. Chemotaxis and transendothelial migration of CD34(+) hematopoietic progenitor cells induced by the inflammatory mediator leukotriene D4 are mediated by the 7-transmembrane receptor CysLT1. *Blood* 2001; 97: 3433–3440.
- Pipkorn U., Proud D., Lichtenstein L.M. i wsp. Effect of short-term systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after antigen challenge. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 957–961.
- Tager A.M., Luster A.D. BLT1 and BLT2: the leukotriene B(4) receptors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 69: 123–134.
- Bisgaard H., Nielsen K.G. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 187–190.
- Szczeklik A., Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 142–146.
- Sanak M., Simon H.U., Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600.
- Sampson A.P., Siddiqui S., Buchanan D. i wsp. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000; 55 (supl. 2): S28–S31.
- Kato J., Kohyama T., Okazaki H. i wsp. Leukotriene D4 potentiates fibronectin-induced migration of human lung fibroblasts. *Clin. Immunol.* 2005; 117: 177–181.

28. Dicipinigaitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma* 2002; 39: 291–297.
29. 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: 478–483.
30. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 197–206.
31. Sandrini A., Ferreira I.M., Gutierrez C. i wsp. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003; 124: 1334–1340.
32. Montuschi P., Mondino C., Koch P. i wsp. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma. *Chest* 2007; 132: 1876–1881.
33. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. i wsp. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 12–18.
34. Hui K.P., Barnes N.C. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337: 1062–1063.
35. Reiss T.F., Sorkness C.A., Stricker W. i wsp. Thorax Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 45–48.
36. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E. i wsp. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 9–14.
37. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Nizankowska E. i wsp. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1360–1365.
38. Philip G., Villarán C., Pearlman D.S. i wsp. Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast. *J. Asthma* 2007; 44: 213–217.
39. Dessanges J.F., Préfaut C., Taytard A. i wsp. The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1155–1161.
40. Henderson W.R. Jr, Tang L.O., Chu S.J. i wsp. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 108–116.
41. Muz M.H., Deveci F., Bulut Y. i wsp. The effects of low dose leukotriene receptor antagonist therapy on airway remodeling and cysteinyl leukotriene expression in a mouse asthma model. *Exp. Mol. Med.* 2006; 38: 109–118.
42. Henderson W.R. Jr, Chiang G.K., Tien Y.T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 718–728.
43. Kelly M.M., Chakir J., Vethanayagam D. i wsp. Montelukast treatment attenuates the increase in myofibroblasts following low-dose allergen challenge. *Chest* 2006; 130: 741–753.
44. GINA revised 2008 (www.ginasthma.org).
45. Bleeker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. i wsp. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (6 część 1): 1123–1129.
46. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Leff J.A. i wsp. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87–90.
47. Price D.B., Hernandez D., Magyar P. i wsp. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–216.
48. Ringdal N., Eliraz A., Pruzinec R. i wsp. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir. Med.* 2003; 97: 234–241.
49. Fish J.E., Israel E., Murray J.J. i wsp. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423–430.
50. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. i wsp. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 1088–1095.
51. Nayak A.S., Philip G., Lu S. i wsp.; Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. 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; 88: 592–600.
52. Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. i wsp. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 147–152.
53. Currie G.P., Lee D.K., Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest* 2005; 128: 2954–2962.
54. Philip G., Malmstrom K., Hampel F.C. i wsp. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1020–1028.
55. van Adelsberg J., Philip G., Menten J. i wsp. Flexible dosing of montelukast for treatment of seasonal allergic rhinitis: morning or evening. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: S146.
56. Taramarcaz P., Gibson P.G. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1883–1889.
57. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. i wsp. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1549–1558.
58. Philip G., Williams-Herman D., Patel P. i wsp. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 296–304.
59. Patel P., Philip G., Yang W. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 551–557.
60. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. i wsp. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
61. Spector S. Noncompliance with asthma therapy — are there solutions? *J. Asthma* 2000; 37: 381–388.