

Lucyna Mastalerz, Aleksander Kania

Klinika Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. A. Szczeklik

Leki przeciwleukotrienowe w leczeniu obturacyjnych chorób płuc i nieżyty nosa

Antileukotriene drugs in the treatment of obstructive lung diseases and rhinitis

Abstract

Recently published international recommendations including Global INitiative for Asthma, PRACTicing ALLergology and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma offer antileukotriene drugs for adult and childhood asthma and allergic rhinitis. In this article we discuss the arguments for and against antileukotriene drugs therapy in the treatment of obstructive lung diseases and rhinitis.

Key words: antileukotriene drugs, asthma, rhinitis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 74–78

Streszczenie

Ostatnio opublikowane międzynarodowe raporty: Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy, *PRACTicing ALLergology i Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* rekomendują leki przeciwleukotrienowe w terapii astmy u dorosłych i u dzieci oraz w alergicznym nieżycie nosa. W niniejszym artykule przedstawiono argumenty za i przeciw lekom antyleukotrienowym w leczeniu obturacji dróg oddechowych.

Słowa kluczowe: leki przeciwleukotrienowe, astma, nieżyt nosa

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 74–78

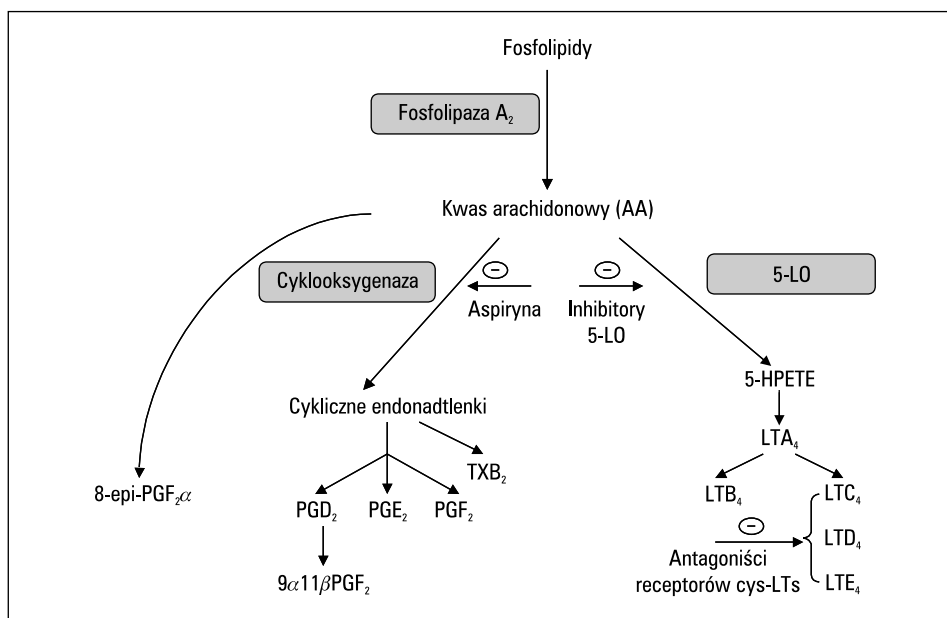
Zgodnie z najnowszym raportem Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA, *Global INitiative for Asthma* 2006) [1], zaktualizowanym w 2007 roku, zrezygnowano z wymogu oceny stopnia ciężkości astmy w celu ustalenia stosownego leczenia. Jako parametr decydujący o wyborze terapii przyjęto kontrolę astmy. W wytycznych GINA wymienia się chorych, u których astma jest dobrze kontrolowana, częściowo kontrolowana i niekontrolowana. Astma jest niekontrolowana wtedy, kiedy pacjent ma zaostrzenia choroby lub spełnia co najmniej 3 spośród wymienionych kryteriów: objawy dzienne występują częściej niż 2 razy w ty-

godniu, objawy wymagające przyjmowania leków na żądanie występują częściej niż 2 razy w tygodniu, stwierdza się objawy nocne, ograniczenie aktywności życiowej, obturację drzewa oskrzelowego w badaniu spirometrycznym (FEV_1 lub $PEF < 80\%$ wartości należytnej lub maksymalnej dla danego chorego, jeśli ta jest znana).

Chociaż w astmie przewlekłej lekami pierwszego rzutu pozostają nadal glikokortykosteroidy wziewne, to zalecenia GINA kwalifikują leki antyleukotrienowe do grupy leków kontrolujących przebieg astmy [1]. Leki antyleukotrienowe zalecane są jako terapia alternatywna dla małych da-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków
tel.: (12) 430 52 66, faks: (12) 430 51 58, e-mail: lmastalerz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.09.2008 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077



Rycina 1. Szlak przemian kwasu arachidonowego przez ścieżki cyklooksygenazy i 5-lipoksygenazy

Figure 1. Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways of metabolism of arachidonic acid

wek glikokortykosteroidów wziewnych w 2. stopniu ciężkości astmy, a od 3. stopnia jako jedne z możliwych do zastosowania w leczeniu skojarzonym. W raporcie *PRACTicing ALLergy* (PRACTALL) [2] dotyczącym leczenia astmy u dzieci, opracowanym przez specjalistów alergologów i pneumonologów, przyjęto podobne stanowisko dotyczące leków antyleukotrienowych. Leki te są alternatywą w leczeniu przewlekłej astmy. Młody wiek chorych (< 10 lat) i wysokie stężenie leukotrienów w moczu prognozują dobrą odpowiedź na te preparaty. Leki antyleukotrienowe zalecane są także w terapii epizodów świszczącego oddechu wywołanego infekcjami wirusowymi. Bisgaard i wsp. wykazali, że stosowanie montelukastu u dzieci od 3. do 36. miesiąca życia, z rozpoznaniem zapaleniem oskrzelików o etiologii RSV (*respiratory syncytia virus*) znacząco zmniejsza występowanie kaszlu w dzień i w nocy [3].

Działanie przeciwzapalne leków antyleukotrienowych zarejestrowanych do leczenia astmy oskrzelowej na początku lat 90. XX wieku wynika z bezpośredniego wpływu tych związków na metabolizm kwasu arachidonowego (AA, *arachidonic acid*). Przemianę kwasu arachidonowego poprzez ścieżkę 5-lipoksygenazy (5-LO), na drodze której powstają leukotrieny (LT, *leukotrienes*), oraz poprzez ścieżkę cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) prowadzącej do syntezy prostaglandyn przedstawiono na rycinie 1. Pierwotne źródło leukotrienów ogranicza się do określonych komórek wydzielających się ze szpiku kostnego (mastocyty,

eozynofile, monocyty, bazofile, makrofagi, neutrofile) i jest ściśle związane z występowaniem w tych komórkach 5-LO. Eozynofile i mastocyty syntetyzują głównie LTC₄, podczas gdy neutrofile — LTB₄. Leukotrien C₄ przy udziale syntazy LTC₄ ulega szybko przemianie do leukotrienu D₄, który z kolei po odłączeniu glicyny przechodzi w najbardziej stabilny LTE₄. Pomiar stężenia LTE₄ w moczu służy do oceny produkcji endogennych leukotrienów. Inne komórki, na przykład komórki śródbłonna i płytki krwi, chociaż nie posiadają 5-LO, również mogą wytwarzać LT (aczkolwiek w znacznie mniejszych ilościach) dzięki posiadanej syntazie LTC₄. Leukotrieny, dotyczy to głównie LT cysteinylowych (LTC₄, LTD₄, LTE₄), powodują: skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli, obrzęk błony śluzowej, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, wzrost produkcji śluzu przez komórki kubkowe oraz chemotaksję leukocytów, szczególnie eozynofili [4]. Inhalacja LT cysteinylowych prowadzi do wzrostu nadreaktywności oskrzeli zarówno u chorych na astmę, jak i u osób zdrowych [5].

Aktualnie dostępne leki przeciwleukotrienowe można podzielić na dwie grupy: 1. antagoniści receptorów cysteinylowych, receptora CysLT₁ (LTRA, *leukotriene receptor antagonist*) oraz 2. inhibitory 5-LO. Do pierwszej grupy zalicza się montelukast, zafirlukast i pranlukast, natomiast do drugiej należy niezarejestrowany jeszcze w Polsce zileuton.

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszym problemem jest możliwość zastosowania le-

ków antyleukotrienowych w długotrwałej terapii astmy. Ocena skuteczności działania omawianej grupy leków powinna się opierać na długotrwałym monitorowaniu wskaźników czynności układu oddechowego (FEV₁, PEF_R), częstości i dawki stosowanych krótkodziałających β_2 -mimetyków na żądanie, nocnych i dziennych objawów astmy, jakości życia pacjenta oraz liczbie zaostrzeń astmy wymagających intensyfikacji leczenia. Jeden z pierwszych dowodów na korzystne działanie antagonisty receptora typu 1 leukotrienów w astmie dostarczyli Cloud i wsp. [6]. Badanie przeprowadzono z udziałem dość dużej grupy chorych na astmę (136 osób), metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Lek antyleukotrienowy (tomelukast) podawano chorym przez 6 tygodni. Stwierdzono wówczas jedynie znamienne zmniejszenie nasilenia dziennych i nocnych objawów astmy, zaś częstość tych dolegliwości pozostała bez zmian. Pod koniec 6. tygodnia leczenia tomelukastem zaobserwowano wzrost średnich wartości FEV₁, natomiast nie stwierdzono różnicy w dziennych wartościach pomiaru PEF_R. Spector i wsp. [7] przeprowadzili jedną z pierwszych ocen skuteczności działania zafirlukastu w porównaniu z placebo w długotrwałym leczeniu astmy. W grupie chorych na astmę otrzymujących 20 mg/dobę zafirlukastu u 72% badanych zmniejszyły się nocne i dzienne objawy astmy, ilość stosowanego doraźnie albuterolu oraz zaobserwowano wzrost wieczornych wartości FEV₁ i PEF_R. W wieloośrodkowym badaniu Barnes i wsp. porównali grupy leczone zafirlukastem i placebo pod względem liczby zaostrzeń astmy. W czasie 13 tygodni leczenia zafirlukastem u chorych zaobserwowano znamienne mniej zaostrzeń duszności wymagających interwencji lekarskiej [8]. W opublikowanej w latach 90. XX wieku pracy Reiss i wsp. badali skuteczność montelukastu (10 mg/d.) w porównaniu z placebo podawanego przez 3 miesiące u 681 chorych na astmę [9]. Stwierdzono wówczas poprawę wieczornych parametrów spirometrycznych oraz zmniejszenie o 31% liczby dni z zaostrzeniami choroby w porównaniu z placebo. U 37% badanych zwiększyła się liczba dni bez dolegliwości ze strony układu oddechowego.

W badaniach nad astmą przewlekłą oceniano również skuteczność zileutonu, inhibitora 5-LO. Israel i wsp. oceniali efekty leczenia astmy przewlekłej zileutonem w dwóch dawkach (1600 lub 2400 mg/d.) u ponad 400 chorych [10]. Lek podawano przez 13 tygodni w warunkach podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, badanie było randomizowane. W grupie otrzymujących zileuton w dawce 2400 mg/dobę stwierdzono 15,7-procentowy wzrost wartości FEV₁ w porównaniu z 7,7-pro-

centowym wzrostem w grupie placebo. Długoterminowe leczenie większymi dawkami zileutonu w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko doraźnie β_2 -mimetyki zredukowało 5-krotnie ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy wymagających terapii doustnymi glikokortykosteroidami. Podobne obserwacje nad skutecznością zileutonu w przewlekłej astmie przeprowadzili Liu i wsp. [11].

Reasumując, zgodnie z dotychczasowymi badaniami klinicznymi leki przeciweleukotrienowe zmniejszają objawy podmiotowe astmy, w tym kaszel [12], poprawiają czynność płuc poprzez niewielkie, zmienne rozszerzenie oskrzeli oraz zmniejszają zapalenie błony śluzowej oskrzeli i częstość zaostrzeń astmy [13–15]. Jednakże leki przeciweleukotrienowe stosowane jako jedyny lek kontrolujący astmę są zazwyczaj mniej skuteczne niż wziewne glikokortykosteroidy i nie mogą ich zastąpić bez ryzyka utraty kontroli choroby [16, 17]. U dorosłych chorych na lekką przewlekłą astmę leki przeciweleukotrienowe można stosować jako alternatywę dla glikokortykosteroidów [18, 19]. Dodanie leku przeciweleukotrienowego do glikokortykosteroidu wziewnego może pozwolić na zmniejszenie jego dawki i poprawić kontrolę astmy u chorych z astmą umiarkowaną lub ciężką [17, 20–23]. Ponadto leki przeciweleukotrienowe stosowane łącznie z glikokortykosteroidami są zwykle mniej skuteczne od długodziałających β_2 -mimetyków w podobnej terapii skojarzonej [24–27].

Raport *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA 2007) rekomenduje stosowanie leków przeciweleukotrienowych w izolowanym alergicznym nieżycie nosa oraz w nieżycie nosa ze współistniejącą astmą [28]. Dopuszcza się stosowanie tych leków w monoterapii alergicznego nieżyty nosa. Efekt leków przeciweleukotrienowych jest porównywalny z działaniem leków przeciwhistaminowych i słabszy od działania donosowych glikokortykosteroidów, dlatego leki przeciweleukotrienowe są zalecane przez ARIA w łagodnym nieżycie nosa, zwłaszcza wtedy, gdy współistnieje astma oskrzelowa.

Szczególny rodzaj astmy z nadwrażliwością na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne jest związany ze zwiększoną produkcją LT cysteinylowych zarówno przed, jak i po prowokacji aspiryną. Przez długi czas po odkryciu leków przeciweleukotrienowych sądzono, że ta grupa odnieść szczególnie korzystny efekt w terapii astmy z nadwrażliwością na aspirynę. Jak dotychczas, nie ma żadnych dowodów wykazujących przewagę korzystnego działania agonistów receptorów cysteinylowych typu 1 w astmie aspirynowej w porównaniu z chorymi na astmę dobrze tolerującymi

aspirynę [29]. Zwrócono jednak uwagę na fakt, że chorzy na astmę oskrzelową ze „zmutowanym” allelem C syntazy LTC₄ odpowiadają lepiej na leczenie przeciwleukotrienowe [30]. Odkrycie to ma ważne implikacje kliniczne, ponieważ na podstawie polimorfizmu genetycznego regionu promotora genu syntazy LTC₄ można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, którzy chorzy odpowiedzą pozytywnie na tę terapię. Wykazano również umiarkowaną poprawę przebiegu astmy aspirynowej w trakcie terapii inhibitorem 5-LO — zileutonem [31]. Szczególnie poprawiły się wówczas objawy ze strony nosa, zaobserwowano ustąpienie jego blokady, częściowe ustąpienie zmian zapalnych w zatokach oraz powrót węchu. To umiarkowane działanie leków przeciwleukotrienowych próbuje się tłumaczyć polimorfizmem promotora genu 5-LO [32].

Leki przeciwleukotrienowe są zwykle dobrze tolerowane przez chorych. Stosując zileuton, należy przed podaniem leku oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych w surowicy i monitorować ich aktywność w czasie terapii. Zileuton jest inhibitorem mikrosomalnego układu enzymów CYP_{3A4} — hamuje metabolizm terfenadyny, warfaryny i teofiliny. Jednoczesne stosowanie tych leków wymaga uważnego monitorowania. O ewentualnym wpływie inhibitorów receptorów LT na rozwój zespołu Churga i Strauss po raz pierwszy doniesiono w 1997 roku [33]. Wechsler i wsp. opisali 8 chorych, u których w trakcie terapii zafirlukastem pojawiły się nacieki płucne, eozynofilia oraz kardiomiopatia [34]. Podobne raporty ukazały się po wprowadzeniu na rynek innych leków z tej grupy. W 1999 roku opisano pojawienie się eozynofilii płucnej w trakcie terapii montelukastem oraz pełnoobjawowego zespołu Churga i Strauss po pranlukascie [35]. Związek antagonistów receptorów cysteinylowych typu 1 z występowaniem zespołu Churga i Strauss jest prawdopodobnie wynikiem ujawnienia się choroby w trakcie zmniejszenia dawek ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów [36].

Chociaż w wytycznych *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) [37] oraz w innych znanych wytycznych dotyczących leczenia chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [38] nie wymienia się leków przeciwleukotrienowych jako stosowanych w tej jednostce chorobowej, zasadne jest postawienie pytania o miejsce tej grupy leków w terapii POChP. W przebiegu POChP, spośród obecnych LT, zasadnicze znaczenie ma LTB₄ — niecysteinylowy LT — jego synteza blokowana jest przez inhibitory 5-LO. Znane są badania analizujące wpływ różnych leków przeciwleukotrienowych na przebieg POChP. Wia-

domo na przykład, że podawanie chorym na POChP (zwłaszcza w ciężkim stadium zaawansowania choroby) montelukastu przed zabiegiem inhalacji roztworu hipertonicznej soli pozwala istotnie zmniejszyć reakcję skurczu oskrzeli mierzoną wartością FEV₁ [39]. Opisano także badanie przedstawiające efekt rozszerzający oskrzela u chorych na POChP po podaniu zafirlukastu [40]. Znane są również prace opisujące krótko- i długoczasowe korzyści kliniczne wynikające ze stosowania montelukastu u chorych na POChP [41, 42].

Wydaje się jednak, że potrzebne są kolejne badania zajmujące się tym zagadnieniem, zanim wytyczne uwzględnią leki przeciwleukotrienowe w terapii POChP.

Nieznane są silne dowody naukowe na temat zastosowania leków przeciwleukotrienowych w innych jednostkach chorobowych mogących przebiegać z obturacyjnymi zaburzeniami wentylacji.

Leki przeciwleukotrienowe znalazły dobrze określone miejsce w leczeniu chorych na astmę, szczególnie przy współistnieniu alergicznego nieżyty nosa oraz w izolowanym alergicznym nieżycie nosa. Preparaty te w określonych sytuacjach klinicznych mogą stanowić bezpieczną alternatywę dla leków wziewnych stosowanych w terapii astmy, chociaż ich skuteczność w tym przypadku nie jest tak samo wysoka. Leki te umożliwiają także zmniejszenie dawek dotychczas stosowanych preparatów w leczeniu astmy. Mogą być przydatne w osiągnięciu lepszej kontroli choroby. Są z powodzeniem stosowane w różnych grupach wiekowych. Prowadzone badania naukowe dają nadzieję na poznanie nowych możliwości terapeutycznych tych substancji w innych chorobach obturacyjnych układu oddechowego.

Piśmiennictwo

1. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2006 NHI Publications No 02-3659.
2. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. i wsp. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 1: 5–34.
3. Bisgaard H. for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in Respiratory Syncytial Virus postbronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 379–383.
4. Lewis R.A., Austen K.F., Soberman R.J. Leukotrienes and other products of 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 645–655.
5. Adelroth E., Morris M.M., Hargreave F.E. i wsp. Airway responsiveness to leukotrienes C₄ and D₄ and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 480–484.
6. Cloud M.L., Enas G.C., Kemp J. i wsp. A specific LTD₄/LTE₄ receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild chronic asthma. *Am. Rev. Respir.* 1989; 140: 1336–1339.
7. Spector S., Smith L.J., Glass M. Accolate Asthma Trialists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses ICI 204219, a leukotriene receptor antagonists in subjects with bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 618–623.

8. Barnes N.C., Black B., Syrett N. i wsp. Reduction of exacerbations of asthma in multinational clinical trials with zafirlukast (Accolate). *Allergy* 1996; (supl. 30): 84.
9. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. i wsp. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1213–1220.
10. Israel E., Cohn J., Dube. i wsp. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 275: 931–936.
11. Liu M.C., Dube L.M., Lancaster J. i wsp. Zileuton Study Group: Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 859–871.
12. 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.
13. Lipworth B.J. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57–62.
14. 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.
15. 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.
16. Bleecker 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: 1123–1129.
17. Laviolette M., Malmstrom K., Lu S. i wsp. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1862–1868.
18. Noonan M.J., Chervinsky P., Brandon M. i wsp. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1232–1239.
19. 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.
20. Löfdahl 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.
21. Virchow J.C., Prasse A., Naya I., Summerton L., Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 578–585.
22. 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.
23. Vaquerizo 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.
24. Bjemer 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: 891.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cruz A.A., Popov T., Pawankar R. i wsp. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma. ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007; 62: 1–41.
29. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Nizankowska E., Cmiel A., Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1360–1365.
30. Mastalerz L., Nizankowska E., Sanak M. i wsp. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 949–955.
31. Dahlén B., Nizankowska E., Szczeklik A. i wsp. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1187–1194.
32. Szczeklik A., Nizankowska-Mogilnicka E., Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: mechanisms, clinical presentation and management. W: Pichler W.J. (red.). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger 2007; 340–349.
33. Josefson D. Asthma drug linked with Churg-Strauss syndrome. *BMJ* 1997; 315: 330.
34. Wechsler M.E., Garpestad E., Flier S.R. i wsp. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279 : 455–457.
35. Franco J., Artes M.J. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54: 558–560.
36. Kinoshita M., Shiraishi T., Koga T. i wsp. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J. All. Clin. Immunol.* 1999; 103: 534–535.
37. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2007, www.gold.cord.org.
38. Kozielski J., Chazan R., Gorecka D. i wsp. Diagnosis and therapy of chronic obstructive pulmonary disease-recommendations of the Polish Phthisiopneumology Society. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70 (supl. 2): 2–42.
39. Zühlke I.E., Kannies F., Richter K. i wsp. Montelukast attenuates the airway response to hypertonic saline in moderate-to-severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 926–930.
40. Nannini L.J. Jr, Flores D.M. Bronchodilator effect of zafirlukast in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 307–311.
41. Celik P., Sakar A., Havlucu Y. i wsp. Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2005; 99: 444–450.
42. Rubinstein I., Kumar B., Schriever C. Long-term montelukast therapy in moderate to severe COPD — a preliminary observation. *Respir. Med.* 2004; 98: 134–138.