

Leukotrieny, budowa chemiczna, przykłady i ich zastosowanie w leczeniu

Beata Stanisiz

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Beata Stanisiz, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60–461 Poznań, e-mail: bstanisz@ump.edu.pl

Leukotrieny – są to biologicznie czynne związki, które w organizmie powstają z kwasu arachidonowego. Kwas ten wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych i jest z nich uwalniany pod wpływem enzymu fosfolipazy A₂. Uwolniony kwas arachidonowy w ustroju jest szybko metabolizowany drogą (schemat 1):

- cyklooksygenazy – synteza prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu lub
- 5, 12, 15-lipooksygenazy, najważniejsza jest droga 5-lipooksygenazy, gdyż prowadzi ona do syntezy leukotrienów [1–8].

Struktura chemiczna leukotrienów

Leukotrieny w cząsteczce mają 4 podwójne wiązania, a leukotrieny sulfopeptydowe (leukotrieny cysteinowe) zawierają dodatkowo przy 6 atomie węgla – resztę cysteinową (schemat 2) [3, 4, 9].

Leukotrieny cysteinylowe LTC₄ – LTE₄ określane są jako „wolno reagujące substancje w anafilaksji (SRS-A; *slow reacting substance of anaphylaxis*).

Z grupy leukotrienów cysteinylowych, leukotrien D₄ jest najsilniejszym endogennym związkiem o działaniu receptorowym, kurczącym mięśnie gładkie oskrzeli, a także zwiększającym przepuszczalność naczyń krwionośnych i wydzielanie gruczołów śluzowych oskrzeli [3].

Biosynteza oraz metabolizm leukotrienów w organizmach żywych

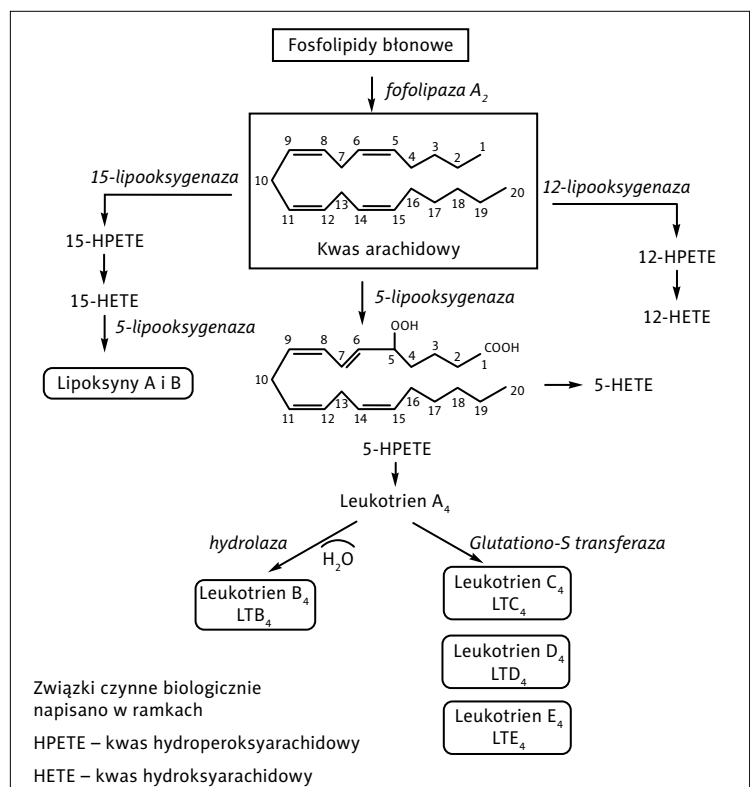
Do biosyntezy leukotrienów konieczna jest obecność enzymu: 5-lipooksygenazy oraz białka FLAP. Związki te występują w komórkach wywodzących się ze szpiku kostnego (eozynofile, neurofile, mastocyty, monocyty, makrofagi oraz bazofile). Poszczególne komórki szpiku kostnego różnią się rodzajem

Leukotrienes – chemical structure, examples and their application in medicine

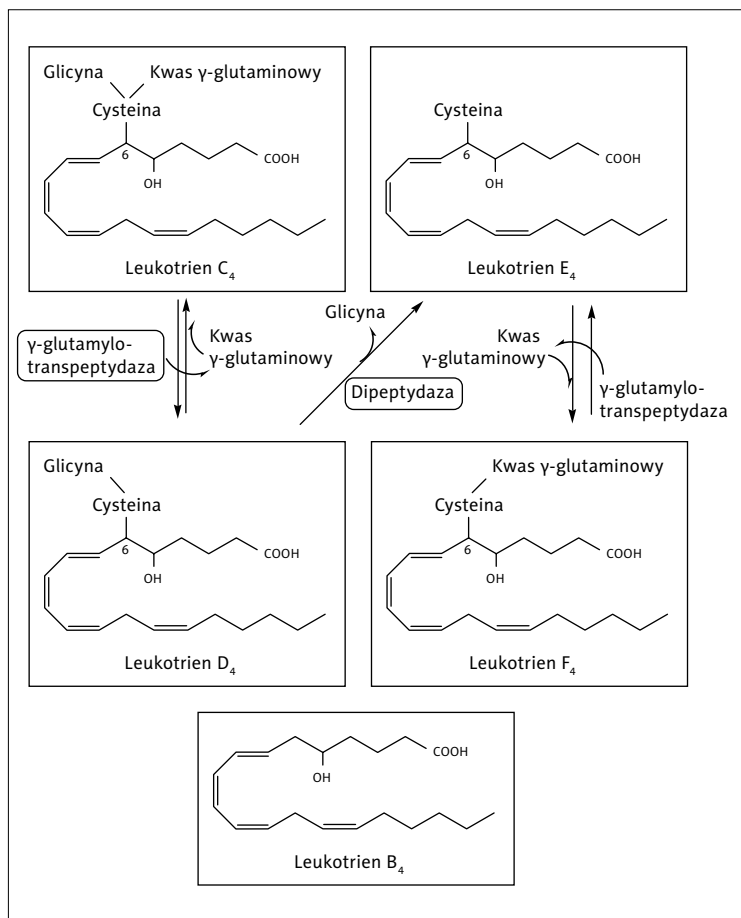
Leukotrienes are biologically active compounds, in vivo synthesized from arachidonic acid. Antileukotriene drugs – a new group of drugs – are in interest of medicine doctors and pharmacists since could be alternative treatment for persistent asthma, allergy diseases migraine and cystic fibrosis.

Keywords: leukotrienes, receptor leukotriene, antileukotriene drugs.

© Farm Pol, 2010, 66(5): 323-329



Schemat 1. Przemiana kwasu arachidonowego do leukotrienów



Schemat 2. Struktura chemiczna leukotrienów

i liczbą produkowanych leukotrienów, np. eozynofile i mastocyty biosyntezują głównie leukotrien C₄, natomiast neutrofile leukotrien B₄ [3, 4, 6].

Bodźcami do tworzenia leukotrienów są, np.: w mastocytach – przeciwciała anti-IgE, w makrofagach – fagocytoza i kompleksy immunologiczne. Komórki szpiku kostnego w organizmach żywych stanowią tzw. pierwotne źródła komórkowe leukotrienów. Oprócz pierwotnych źródeł komórkowych w ustroju są obecne źródła wtórne, do których zaliczamy: komórki śródbłonna, płytki krwi, limfocyty T, nabłonek dróg oddechowych oraz erythrocyty.

Leukotrieny nie są magazynowane w ustroju, gdyż są szybko metabolizowane. W neutrofilach występuje enzym P-450, utlenia on leukotrien-B₄ do 20-hydroksy-leukotrienu-B₄, dalsze utlenienie prowadzi do 20-karboksy-lekotrienu-B₄, natomiast leukotrieny zawierające resztę cysteinową leukotrien-C₄ i leukotrien-D₄ są metabolizowane do leukotrienu-E₄, który jest wydalany z moczem.

Receptory leukotrienowe

Działanie leukotrienów odbywa się poprzez łączenie z odpowiednim receptorem. Wyróżniamy następujące receptory:

- BLT₁ i BLT₂ – dla leukotrienu B₄,
- CysLT₁ i CysLT₂ – dla grupy leukotrienów z resztą cysteinową.

Największą aktywność biologiczną wobec receptora CysLT₁ ma leukotrien-D₄, leukotrien-E₄ jest także agonistą tego receptora, ale od 10 do 100 razy słabszym. Nie jest wyjaśnione do końca, czy leukotrien-C₄ jest agonistą receptora CysLT₁ czy receptora CysLT₂, czy jednak wcześniej musi ulec biotransformacji do leukotrienu D₄ [3, 9, 10, 11].

Biologiczne efekty działania leukotrienów

Leukotrien B₄ wykazuje właściwości [3, 12, 13]:

- agregacyjne – w stosunku do leukocytów; przylegają one do śródbłonna naczyniowego i przenikają poza naczynia,
- chemotaktyczne – zarówno dla neutrofilii, jak i makrofagów,
- wpływ na transport jonów Ca²⁺ i aktywuje fosfolipazę A₂,
- zwiększa produkcję toksycznych metabolitów tlenu,
- w makrofagach i limfocytach pobudza proliferację i uwalnianie cytokin.

Leukotrieny z resztą cysteinową działają na [14–18]:

- *układ oddechowy* – wywołują silny skurcz mięśni gładkich oskrzeli; najsilniej działa leukotrien C₄, najslabiej leukotrien E₄, ale jego działanie trwa dłużej; zwiększają wydzielanie śluzu, ograniczają drożność dróg oddechowych, zwiększają one nadreaktywność oskrzeli poprzez zapoczątkowanie napływu eozynofili, pobudzanie wzrostu komórek mięśni gładkich oskrzeli, uszkodzenie nabłonka, co umożliwia czynnikom drażniącym dostęp do zakończeń nerwowych,
- *układ krążenia* – zwężają naczynia krwionośne, najsilniejszy efekt wywołuje leukotrien D₄, a najslabszy leukotrien E₄; podobnie jak histamina powodują powstanie bąbla pokrzywkowego i rozszerzającego się zaczerwienienia, leukotrien D₄ podany miejscowo do nosa zwiększa przepływ krwi i przepuszczalność naczyń,
- *układ immunologiczny* – leukotrien D₄ nasila ekspresję interleukiny-1, może zastąpić interleukinę-2 w pobudzaniu limfocytów T do wytwarzania interferonów.

Mechanizmy działania leków antyleukotrienowych

Reakcje wywołane przez leukotrieny mogą być tłumione poprzez hamowanie: aktywności 5-lipooksygenazy (5-LOX), hamowanie syntetazy LT oraz blokowanie LT-receptorów [3, 4, 10, 11, 16].

Uwzględniając mechanizm działania, leki antyleukotrienowe dzielimy na 4 grupy:

- inhibitory 5-lipooksygenazy – blokując 5-LOX, uniemożliwiają przemianę kwasu arachidonowego do leukotrienów (leki stosowane w leczeniu i w fazie badań klinicznych),
- inhibitory FLAP (5-lipoxygenase-activating protein) – białko to, podobnie jak 5-LOX, jest niezbędne w przemianie kwasu arachidonowego do leukotrienów (leki w fazie badań klinicznych),
- antagoniści receptora dla leukotrienu B₄ (leki w fazie badań klinicznych),
- antagoniści receptora CysLT₁ lub CysLT₂ dla leukotrienów z grupami cysteinowymi (leki stosowane w leczeniu i w fazie badań klinicznych).

Inhibitory 5-lipooksygenazy [19–25]

Zileuton i *priprost* ma znaczenie w leczeniu: astmy oskrzelowej, kataru siennego, łuszczycy, owrzodzenia jelit i artretyzmie (tabela 1).

Inhibitory białka FLAP [9]

Główne kierunki ich terapeutycznego zastosowania są podobne jak przy inhibitorach 5-lipooksygenazy (tabela 2).

Inhibitory receptora LTB₁ lub LTB₂

Aktualnie ta grupa związków jest w badaniach klinicznych. W firmie farmaceutycznej Roche została zsyntezowana substancja o symbolu *Ro 25–3562*, natomiast w firmie farmaceutycznej Lilly zsyntezowano substancję o symbolu *Ly 294111*.

Inhibitory receptora CysLT₁ lub CysLT₂

Pierwszym antagonistą receptora leukotrienu była substancja o kodowej nazwie *FPL 55712* (schemat 3).

Do blokowania receptora leukotrienu konieczna jest obecność w cząsteczce leku [9]:

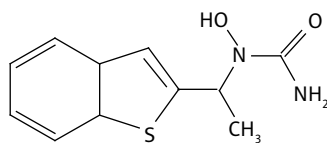
- ugrupowania peptydowego lub
 - łańcucha alifatycznego składającego się z 5 atomów węgla.
- Modyfikacja pierwszego antagonisty (*FPL 55712*) receptora leukotrienu polegała na:
- zamianie grup alkilowych na arylowe,
 - zamianie grupy karboksylowej na tetrazol (pranlukast i tomelukast),
 - wprowadzeniu ugrupowania chinoliny (montelukast, w badaniach klinicznych MK-571, MK-679), benzopyronu (pranlukast) bądź indolu (zafirlukast).

Inhibitory receptora CysLT wprowadzone do leczenia i zarejestrowane w Polsce [26–32]

Montelukast (tabela 3)

Wskazania do stosowania: astma łagodna lub umiarkowana i sezonowy alergiczny nieżyt nosa.

Tabela 1. Inhibitory 5-lipooksygenazy [19–25]



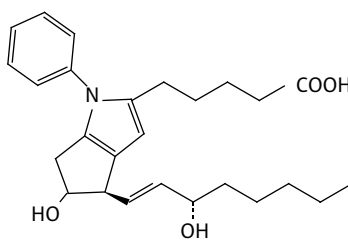
Zileuton

Zileuton (ZYFLO)

Wzór strukturalny: C₁₁H₁₂N₂O₂

Masa molowa: 236,3

W leczeniu stosowany jest w postaci mieszaniny racemicznej (50:50) jako R(+) i S(-); oba enancjomery są farmakologicznie aktywne



Priprost

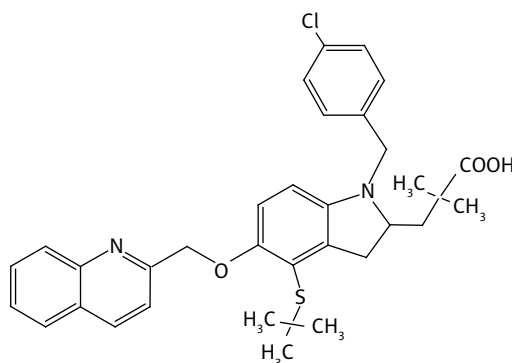
Priprost

Wzór strukturalny: C₂₆H₄₁NO₄

Masa molowa: 431,6

W leczeniu stosowany jest w postaci soli potasowej

Tabela 2. Inhibitory białka FLAP [9]. Główne kierunki ich terapeutycznego zastosowania są podobne jak przy inhibitorach 5-lipooksygenazy



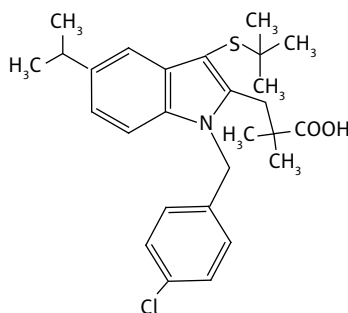
MK 0591

Wzór strukturalny:

C₃₄H₃₇NO₃ClS

Masa molowa: 575,2

Synteza w firmie Merck, w fazie badań klinicznych



MK-886

Wzór strukturalny:

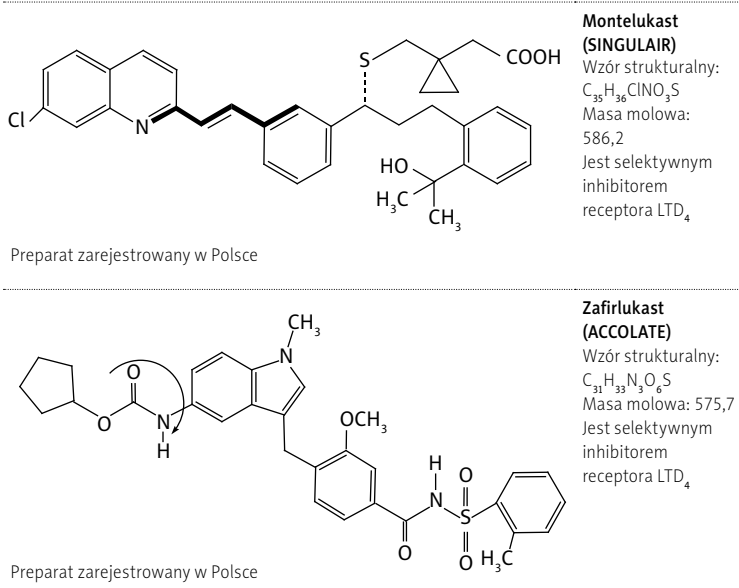
C₂₇H₃₃ClNO₂S

Masa molowa: 471,1

Synteza w Merck w fazie badań klinicznych

Interakcje: lek może być stosowany jednocześnie z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu astmy i alergii. Nie obserwowano niepożądanych interakcji z wziewnymi glikokortykosteroidami, doustnymi środkami rozszerzającymi oskrzela, antybiotykami i środkami przeciwhistaminowymi. Nie wpływa na farmakokinetykę teofiliny, prednizonu, prednizolonu, środków antykoncepcyjnych, digoksyny i warfaryny.

Tabela 3. Inhibitory receptora CysLT wprowadzone do leczenia i zarejestrowane w Polsce [26–32]



Nie powinien być stosowany z fenobarbitem, feytoiną (obserwuje się zmniejszenie stężenia montelukastu we krwi).

Działania niepożądane: najczęściej występowały u pacjentów bóle brzucha i głowy. W przypadku przedawkowania może wystąpić senność, rozszerzenie źrenic, nie zaleca się przyjmowania leku w okresie ciąży i laktacji (brak odpowiednich badań).

Właściwości farmakokinetyczne: wchłanianie – maksymalne stężenie montelukastu w osoczu po około 2–3 godzinach od podania doustnego; pożywienie nie wpływa lub ma niewielki wpływ na biodostępność leku, montelukast metabolizowany jest w wątrobie przez izoenzymy CYP 3A4, 2A6 i P-450, metabolity mają niewielkie znaczenie kliniczne, wydalany z organizmu jest z żółcią.

Zafirlukast (tabela 3)

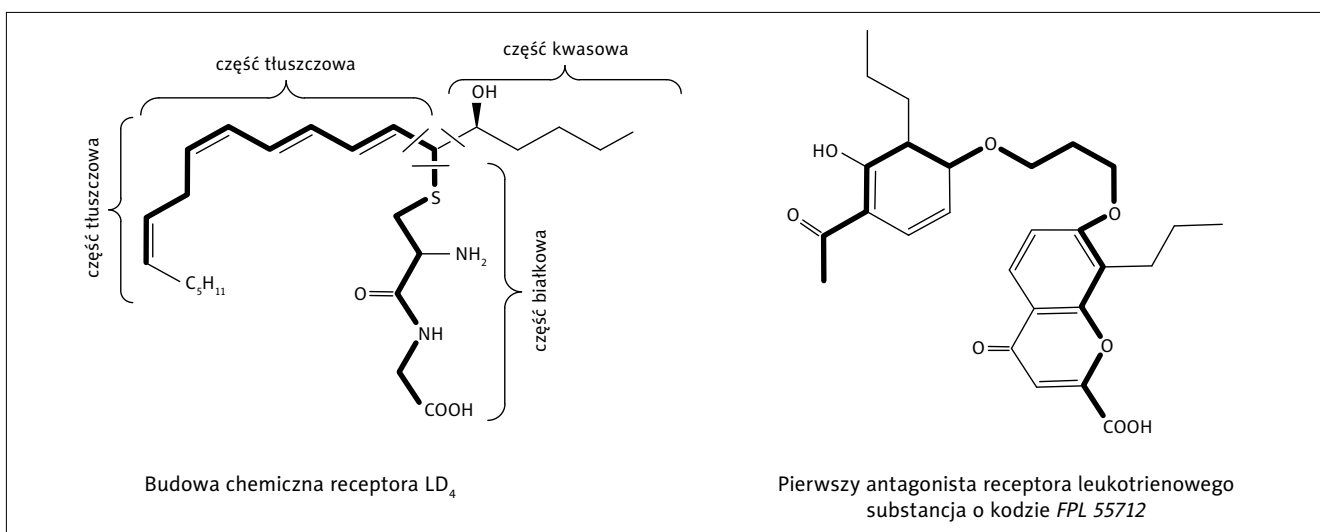
Wskazania do stosowania: astma – należy stosować go systematycznie, nawet w bezobjawowym okresie choroby, kontynuować leczenie także w okresie nasilenia objawów astmy, lek pozwala zmniejszyć dawki wziewnych glikokortykosteroidów, zafirlukast nie jest wskazany do stosowania w celu przerwania skurczu oskrzeli podczas ostrego napadu astmy.

Interakcje: lek może być stosowany jednocześnie z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu astmy i alergii. Nie obserwowano niepożądanych interakcji z wziewnymi glikokortykosteroidami, doustnymi środkami rozszerzającymi oskrzela, antybiotykami i środkami przeciwhistaminowymi, natomiast zafirlukast nie powinien być stosowany z warfaryną (obserwuje się zwiększenie maksymalnego czasu protrombinowego o 35%), kwasem acetylosalicylowym (zwiększa on stężenie zafirlukastu w osoczu o około 45%), erytromycyną (zmniejsza ona stężenie zafirlukastu w osoczu o około 40%), ostrożnie stosować w ciąży (choć brak udokumentowanego działania teratogennego i toksycznego na płód), nie stosować u kobiet karmiących (zafirlukast jest wydzielany z mlekiem matki).

Działania niepożądane: ze strony:

- układu pokarmowego – nudności, wymioty, bóle brzucha,
- układu nerwowego – bóle głowy,
- wątroby – objawowe zapalenie wątroby z hiperbilirubinemią, układu mięśniowo-szkieletowego – bóle stawów i bóle mięśniowe,
- skóry – wysypka (głównie w postaci odczynu pęcherzykowego),
- układu krwionośnego – powstanie krwiałków, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość.

Właściwości farmakokinetyczne: wchłanianie – maksymalne stężenie zafirlukastu w osoczu po około 3 godzinach od podania doustnego; pożywienie



Schemat 3. Budowa chemiczna receptora LD₄ i jego antagonisty

zmniejsza o 40% biodostępność leku, zafirlukast – wiąże się z białkami osocza w około 99%, w większości z albuminami, ulega metabolizmowi w wątrobie, metabolity wykazują aktywność biologiczną, jednak o około 90% mniejszą niż zafirlukast, wydalanie: z moczem – 10% dawki leku, z żółcią – około 89%.

Inne inhibitory receptora CysLT

Pozostałe leki będące inhibitorami receptora CysLT, które nie są zarejestrowane w Polsce oraz będące w końcowej fazie badań klinicznych przedstawiono w tabelach 4 i 5.

Substancje antyleukotrienowe pochodzenia roślinnego

Do tych substancji zaliczamy betulinę i kwas betulinowy. Są to trójterpeny pentacykliczne, posiadające 30 węglowy szkielet złożony z 4 pierścieni sześciowęglowych i jednego pięciowęglowego [33]. Trójterpeny występują w korze brzozy.

Przeciwzapalna aktywność trójterpenów wynika ze zdolności do hamowania aktywności enzymu fosfolipazy A, który jest konieczny do uwalniania z błon komórkowych kwasu arachidonowego.

Podsumowanie

Leki antyleukotrienowe budzą nadzieje i zainteresowanie lekarzy, głównie w chorobach o podłożu zapalnym [25, 28, 29, 33–35].

Dotychczasowe badania kliniczne pozwoliły zastosować je przede wszystkim w leczeniu astmy łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej oraz astmy z nadwrażliwością na aspirynę. Z dotychczasowych badań wynika, że leki te wpływają na zmniejszenie dawki zarówno wziewnych glikokortykosteroidów, jak i β -mimetyków. W chwili obecnej brak szczegółowych badań przeprowadzanych na dużej grupie pacjentów, porównujących działanie leków antyleukotrienowych i glikokortykosteroidów wziewnych. Jednak dotychczasowe badania wskazują na większą skuteczność w leczeniu astmy tych drugich, natomiast korzystniejsza jest droga podania leków antyleukotrienowych dla pacjenta (postać farmaceutyczna – tabletki powlekane lub tabletki do żucia), po wziewnych sterydach często pacjentów męczy gwałtowny kaszel, grybice, chrypka, objawów takich nie obserwuje się po lekach antyleukotrienowych. Ponadto stosowane leki antyleukotrienowe u dzieci chorych na astmę w wieku 6–14 lat spowodowały szybsze opanowanie objawów astmy, normalizację parametrów spirometrycznych i zapobiegały występowaniu astmy spowodowanej wysiłkiem.

Prowadzone obecnie badania kliniczne powinny przyczynić się do szerszego ich stosowania w innych

Tabela 4. Inhibitory receptora CysLT wprowadzone do lecznictwa, niezarejestrowane w Polsce

	<p>Pranlukast (ONO) Wzór strukturalny: $C_{27}H_{23}N_5O_4$ Masa molowa: 481,5 Jest selektywnym inhibitorem receptora CysLT₁</p>
<p>Preparat zarejestrowany w USA i Japonii</p>	
	<p>Pobilukast Wzór strukturalny: $C_{26}H_{33}O_5S$ Masa molowa: 457,6 Jest selektywnym inhibitorem receptora CysLT₁</p>
<p>Preparat zarejestrowany w Japonii</p>	
	<p>Iralukast Wzór strukturalny: $C_{39}H_{42}FO_8$ Masa molowa: 657,7 Jest selektywnym inhibitorem receptora CysLT₁</p>
<p>Preparat zarejestrowany w Niemczech</p>	

Tabela 5. Inhibitory receptora CysLT w końcowej fazie badań klinicznych

	<p>CGP 57698 Wzór strukturalny: $C_{24}H_{25}FNO_4$ Masa molowa: 410,5 Jest selektywnym inhibitorem receptora CysLT₁ W fazie badań klinicznych, synteza w firmie Novartis</p>
	<p>BAY u9773 Wzór strukturalny: $C_{27}H_{36}O_5S$ Masa molowa: 472,6 Jest nieselektywnym inhibitorem, jest on aktywny w stosunku do receptora CysLT₁ i CysLT₂; W fazie badań klinicznych, synteza w firmie Bayer</p>

chorobach o podłożu zapalnym. Korzystna także jest terapia lekami antyleukotrienowymi pacjentów z:

- polipami nosa – szczególnie u osób, uczulonych na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Polipy nosa mają prawdopodobnie podłożę zapalne, ich cechą charakterystyczną jest skłonność do

częstych nawrotów, zarówno po leczeniu chirurgicznym, jak i po skończonej terapii miejscowo działającymi glikokortykosteroidami. Stosując u pacjentów z polipami nosa montelukast przez trzy miesiące, zaobserwowano zmniejszenie się polipów nosa, brak jednak w tej kwestii badań z randomizacją;

- przerostowym nieżytem nosa i zatok – występuje on często na tle alergicznym, schorzenie to leczy się chirurgicznie, mimo że niekiedy to leczenie jest nieskuteczne, stosowana terapia lekami antyleukotrienowymi przynosi korzyści kliniczne;
- pokrzywkami – leukotrieny po podaniu miejscowym wywołują silniejsze reakcje pokrzywkowe niż histamina, dlatego też podjęto próby stosowania antagonistów leukotrienów w leczeniu pokrzywek. Zaobserwowano korzystne działanie zafirlukastu z lekiem antyhistaminowym w leczeniu pokrzywki wywołanej zimnem lub w leczeniu pokrzywki z autoimmunizacji (obecność przeciwciał);
- chorobami układu pokarmowego – we wrzodziejącym zapaleniu jelit, w chorobie Crohna dużą rolę, jako mediator stanu zapalnego, odgrywa LTB_4 , błona śluzowa pacjentów z chorobami zapalnymi jelit biotransformuje większe ilości egzogenne kwasu arachidonowego do LTB_4 , w porównaniu ze zdrową niezmienną stanem zapalnym błoną śluzową. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach zauważono przyspieszanie cofania się zmian zapalnych po zastosowaniu selektywnego antagonisty LTB_4 i inhibitora FLAP. Rola leukotrienów w przewodzie pokarmowym nie dotyczy tylko jelit – LTC_4 i LTD_4 są to czynniki, które wpływają także na skurcz naczyń krwionośnych błony śluzowej żołądka, a to z kolei może wpływać na ostre powstawanie uszkodzeń śluzówki żołądka, np. pod wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Blokada receptora leukotrienowego lub zastosowanie inhibitora 5-LOX zmniejsza stany zapalne błony śluzowej żołądka.

Ponadto przeprowadzane obecnie badania kliniczne sugerują zastosowanie tych leków w [34, 35]:

- kardiologii – zafirlukast zwiększa aktywność reduktazy glutationu, zmniejsza stężenie serotoniny, zmniejsza stres oksydacyjny, poprzez hamowanie uwalniania fosfokinazy kreatynowej, ponadto zwiększa elastyczność i stabilizuje błonę erytrocytów. Sugeruje to ewentualne zastosowanie cytoprotekcyjne w niedokrwieniu tkanek, w tym mięśnia sercowego. Badania w tym kierunku aktualnie przeprowadza się na zwierzętach;
- w pulmonologii – leukotrieny spotyka się w bardzo dużych ilościach w płwocinie chorych na mukowiscydozę, są one wyrazem zapalenia toczącego się w dolnych drogach oddechowych, z tej przyczyny prowadzi się aktualnie badania leków antyleukotrienowych w tej jednostce chorobowej;

- w migrenie – badania kliniczne sugerują podłoże zapalne tej choroby, uzasadniałoby to stosowanie leków antyleukotrienowych w terapii. Wstępne badania wskazują na istotne klinicznie zmniejszenie częstotliwości napadów migreny po zastosowaniu leków antyleukotrienowych. Wyniki te oczekują na potwierdzenie w badaniach z randomizacją przeprowadzonych na większej populacji;
- w chorobach nowotworowych – rola leków antyleukotrienowych w leczeniu chorób nowotworowych na dzień dzisiejszy nie jest jednoznacznie określona, ale już wiadomo, że efekty ich działania mogą być różne, mogą być skuteczne przede wszystkim dla chorób nowotworowych o podłożu zapalnym.

Otrzymano: 2009.12.03 · Zaakceptowano: 2010.01.10

Piśmiennictwo

1. Holgate S.T.: The history of leukotrienes and leukotrien modifying drugs. *Clin. Exp. All. Rev.* 2001, 1, 193–195.
2. Triggiani M., Granata F., Frattini A., Marone G.: Activation of human inflammatory cells by secreted phospholipases A_2 . *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids* 2006, 11: 1289–1300.
3. Zajac M., Pawełczyk E., Jelińska A.: *Chemia leków*. Akademia Medyczna, Poznań 2006.
4. Hopkala H.: *Biologiczna aktywność leukotrienów i leki przeciwleukotrienowe. Osiągnięcia w chemii leków*. Poznań 2007.
5. Hamera M., Tarchalska-Kryńska B.: Perspektywy zastosowania leków przeciwleukotrienowych. *Alergia Astma Immunologia* 2000, 5: 103–110.
6. Flamand, N., Lefebvre, J., Surette, M.E., Picard, S., Borgeat, P.: Arachidonic acid regulates the translocation of 5-Lipoxygenase to the nuclear membranes in human neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2006, 281: 129–136.
7. Aley K.O., Levine J.D.: Contribution of 5- and 12-lipoxygenase products to mechanical hyperalgesia induced by PGE2 and epinephrine in the rat. *Exp Brain Res.* 2003, 148: 482–487.
8. Trang T., McNaull B., Quirion R., Jhamandas K.: Involvement of spinal lipoxygenase metabolites in the hyperalgesia and opioid tolerance. *Eur J Pharmacol.* 2004, 491: 21–30.
9. Bernstein P.R.: Chemistry and structure-activity relationships of leukotriene receptor antagonists. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: 220–225.
10. Nathan R.A.: Do leukotriene receptor antagonists have a place in pharmacotherapy of allergic rhinitis? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003, 90: 182–190.
11. Di Gennaro A., Carnini C., Buccellati C. et al.: Cystenyl-leukotriene receptor activation in brain inflammatory reactions and cerebral edema formation: A role for transcellular biosynthesis of cystenyl-leukotrienes. *FASEB J.* 2004, 18: 842–844.
12. Werz O., Steinhilber D.: Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 2006, 112: 701–718.
13. Zweifel B.S., Hardy M.M., Anderson G.D., Dufield D.R., Pufahl R. A. et al.: A rat air pouch model for evaluating the efficacy and selectivity of 5-lipoxygenase inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 584: 166–174.
14. Stelmach I., Jerzyńska J., Kuna P.: A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002: 257–263.
15. Coreno A., Skowronski M., Kotaru Ch., McFadden Jr, E. R.: Comparative effects of long-acting β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, 106: 500–506.
16. Steinke J.W., Borisk L.: Leukotriene receptors in rhinitis and sinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004, 4: 217–223.
17. Gormaz J.P., Royer M., Guzmán M.A., Nazar G., Valdes C.J.: Urinary Leukotriene in Patients with Nasal Polyposis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2007, 137: 39–40.

18. Buccellati C., Fumagalli F., Viappiani S., Folco G.: Leukotriene modifiers: novel therapeutic opportunities in asthma. *Il Farmaco* 2002, 57: 235–242.
19. Larsson B.M., Kumlin M., Sundblad B.M., Larsson K., Dahlén S.E. et al.: Effects of 5-lipoxygenase inhibitor zileuton on airway responses to inhaled swine house dust in healthy subjects. *Res. Med.* 2006, 100: 226–237.
20. Ramires R., Caiaffa M.F., Tursi A., Haeggstr Å., Jesper Z., Macchia L.: Novel inhibitory effect on 5-lipoxygenase activity by the anti-asthma drug montelukast. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 2004, 2: 815–821.
21. O'Connor B.J., Löfdahl C.G., Balter M., Szczeklik A. et al.: Zileuton added to low-dose inhaled beclomethasone for the treatment of moderate to severe persistent asthma. *Res. Med.* 2007, 101: 1088–1096.
22. Powell, W.S., Rokach, J.: Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-E₂E. *Prog. Lipid Res.* 2005, 44: 154–183.
23. Jurkiewicz D.: Przewlekły alergiczny nieżyt nosa. *Przewodnik lekarski* 2003, 1: 24–37.
24. Zileuton, Midline Plus Drug Information, 2009.
25. Izrael E., Rubin P., Kemp J.P. Grossman J., et al.: The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by Zileuton in mild to moderate asthma. *Ann. Intern. Med.* 1993, 119: 1059–1066.
26. Grzelewski T., Jerzynska J., Stelmach I.: Budesonide and Montelukast Once Daily Inhibits Exercise-Induced Bronchoconstriction in 6- to 18-Year-Old Children with Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117: 93.
27. Edelman J.M., Turpin J., Bronsky E.A., Grossman J., Kemp J.A., Ghanam A.F. et al.: Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann. Intern. Med.* 2000, 132: 97–104.
28. Stohlmeyer L.A.: Montelukast: A new medication for pediatric asthma management. *J. Pediatric Health Care* 1998, 12: 324–328.
29. Pharmindex®, Apteka 2009.
30. Cýllý A., Kara A., Özdemir T., Ögüs C., Gülkesen K.H.: Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Res. Med.* 2003, 97: 533–536.
31. Al-Zamil H.A., Ai-Twajiri A.S., Al-Mobeireek A.F., Mustafa A.A.: Effects of zafirlukast on the function of human polymorphonuclear neutrophil leukocytes in asthmatic patients: A prospective, controlled, in vitro study. *Curr. Ther. Res.* 2005, 66: 279–293.
32. Schelfhout V., Van De Velde V., Pauwels R., Joos G.: The effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast on neurokinin A-induced bronchoconstriction in patients with asthma – A comparison with leukotriene D₄ induced bronchoconstriction. *Pul. Pharm. Ther.* 2008, 21: 276–284.
33. Achrem-Achremowicz J., Janeczko Z.: Betulina – prekursor nowych środków leczniczych. *Farm. Pol.* 2002, 58: 799–804.
34. Zawisza E.: Złoty trójkąt terapeutyczny, blokery leukotrienów, antyhistaminiki i glukokortykoidy. *Alergia* 1999, 3.
35. Hamera M., Tarchalska-Kryńska B.: Perspektywy zastosowania leków przeciwleukotrienowych. *Alergia Astma Immunologia* 2000, 5: 103–110.