

Antagoniści receptorów leukotrienowych: zastosowanie kliniczne w alergicznym nieżycie nosa

Leukotriene receptor antagonists: clinical potential in allergic rhinitis

ZUZANNA DIAMANT ^{1/}, WYTSKE J. FOKKENS ^{2/}

^{1/} Department of Plmonary Diseases, Erasmus University Medical Center Rotterdam, The Netherlands

^{2/} Department of Otorhinolaryngology, Erasmus University Medical Center Rotterdam, The Netherlands

Leukotrieny są silnymi mediatorami prozapalnymi, które odgrywają istotną rolę w patofizjologii astmy i współistniejących z nią chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry. Aktualnie najważniejszymi lekami przeciwzapalnymi w leczeniu tych chorób są miejscowe kortykosteroidy, jednakże przewlekłe stosowanie tych leków wiąże się z występowaniem objawów ubocznych. Co więcej, w badaniach *in vivo* u ludzi wykazano, że kortykosteroidy nie hamują uwalniania leukotrienów. Dlatego też wprowadzono do praktyki klinicznej antagonistów receptorów leukotrienowych i leki te, stosowane doustnie, zostały zarejestrowane jako preparaty pomocnicze w leczeniu łagodnej i umiarkowanej astmy, nie kontrolowanej wziewnymi kortykosteroidami. W innych chorobach alergicznych, włączając alergiczny nieżyt nosa, do chwili obecnej przeprowadzono jedynie kilka kontrolowanych *placebo* badań z lekami antyleukotrienowymi. Te wstępne dane napawają optymizmem, choć jasne jest, że dla oceny efektywności klinicznej potrzebne są długoterminowe badania, szczególnie w odniesieniu do terapii łączonej.

Otorinolaryngologia, 2003, 2(3), 97-101

Słowa kluczowe: leukotrieny, antagoniści receptorów leukotrienowych, alergiczny nieżyt nosa, leki przeciwzapalne

Leukotrienes are potent pro-inflammatory mediators that have been shown to play a prominent role in the pathophysiology of asthma and associated allergic disorders including allergic rhinitis (AR) and atopic dermatitis (AD). In the treatment of these disorders, topical corticosteroids (TCS) are currently the most important anti-inflammatory agents, however, long-term application of TCS is associated with side-effects. Moreover, corticosteroids appeared not to inhibit the release of leukotrienes in humans *in vivo*. Therefore, leukotriene receptor antagonists (LTRAs) have been introduced into clinical practice and these specific oral drugs are currently registered as additive therapy in mild to moderate persistent asthma not controlled by inhaled corticosteroids. As for other allergic disorders, including AR, until recently only a few placebo-controlled studies with LTRAs have been performed. These (preliminary) data provide a basis for optimism, but clearly more long-term studies are needed to evaluate their clinical effectiveness, especially as add-on therapy.

Otorinolaryngologia, 2003, 2(3), 97-101

Key words: leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, allergic rhinitis, anti-inflammatory drugs

Przedruk z (Reprinted from): *Rhinology* 2001; 39: 187-190

WPROWADZENIE

W przewlekłych chorobach zapalnych leczenie podtrzymujące jest ukierunkowane szczególnie na opanowanie przewlekłego zapalenia, a następnie zapobieganie zaostrzeniom. Dlatego też ważne jest, czy długoterminowe leczenie nie wywołuje częstych lub poważnych efektów ubocznych.

Rola leukotrienów i antagonistów receptorów leukotrienowych w astmie

Po ponad dwudziestu latach badań naukowych wiadomo, że w patofizjologii astmy główną rolę odgrywają leukotrieny cysteinylowe (cysLTs: LTC₄, LTD₄ i LTE₄) [Sampson, 1996]. Substancje te, aktywne dla oskrzeli, wywołują ich skurcz z siłą ponad 1000 razy większą niż

* Przedrukowano za pozwoleniem *Rhinology* 2001; 39: 187-190

* Reprinted with kind permission from *Rhinology* 2001; 39: 187-190

histamina w tym samym stężeniu molarnym [Smith i wsp. 1985]. Ponadto powodują obrzęk błony śluzowej i upośledzenie drożności dróg oddechowych, a także mają właściwości prozapalne działając chemotaktycznie na eozynofile w tkankach docelowych [Sampson, 1996]. W ciągu ostatnich lat wzrosła liczba danych wskazujących, że mediatory prozapalne są również odpowiedzialne za rozwój zmian strukturalnych w drogach oddechowych, tak zwaną przebudowę oskrzeli (*remodeling*) [Wang i wsp., 1993, Panettieri i wsp., 1998], co w rezultacie może być przyczyną wystąpienia poważnych objawów klinicznych. Wszystkie te skutki ze strony oskrzeli i prozapalne wynikają z pobudzenia określonych receptorów w tkankach docelowych, tj. receptorów CysT₁ i CysT₂ [Gorenne i wsp., 1996], które ostatnio zostały zidentyfikowane w drogach oddechowych ludzi oraz w licznych komórkach zapalnych.

Badania farmakologiczne doprowadziły do zsyntetyzowania silnych antagonistów receptorów leukotrienowych, które są w stanie zapobiegać działaniu leukotrienów cysteinylowych na drodze swoistego zablokowania receptora CysT₁ [Drazen i wsp., 1999]. Antagoniści receptorów leukotrienowych wykazują dwojaki mechanizm działania - przeciwzapalny i rozszerzający oskrzela, co czyni je odpowiednimi lekami do leczenia astmy [Drazen i wsp., 1999, Diamant i Sampson, 1999]. Co więcej, wiele badań prowadzonych na licznych grupach zarówno osób dorosłych, jak i dzieci (od 2 r.ż. wzwyż) dostarcza coraz więcej danych, że te doustne leki przeciwastmatyczne mają stosunkowo niewiele objawów ubocznych, które nawet przy podawaniu wysokich dawek nie różnią się istotnie od efektów *placebo*. Ostatnio w kilku krajach Europy zachodniej zarejestrowano leki - antagonistów receptorów leukotrienowych, takie jak zafirlukast i montelukast. Zafirlukast występuje w tabletkach 10, 20 i 40 mg i dawkowany jest dwa razy dziennie (powyżej 12 r.ż.). Montelukast podaje się raz dziennie doustnie w dawce 10 mg dla dorosłych oraz w 5 mg tabletkach do zucia u dzieci w wieku 6-14 lat, a także w dawce 4 mg u dzieci w wieku 2-5 lat. Aktualnie w licznych krajach europejskich leki te zostały zarejestrowane w leczeniu wspomagającym łagodnej i umiarkowanej trwałej astmy, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (od 6 r.ż.), szczególnie przy występowaniu objawów astmy powysiłkowej [Bousquet, 2000]. Łącząc antagonistów receptorów leukotrienowych oraz wziewne kortykosteroidy w niewielkich lub średnich dawkach uzyskano lepszą kontrolę astmy niż w przypadku oddzielnego stosowania tych leków, zarówno w aspekcie poprawy klinicznej, jak i parametrów zapalenia [Laviolette i wsp., 1999; Simons i wsp., 2001].

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób o podłożu atopowym. Mimo, iż może on występować bez cech klinicznych ast-

my, obecny jest u większości chorych na tę chorobę. Alergiczny nieżyt nosa charakteryzują takie objawy, jak: świąd, kichanie, wodnista wydzielina z nosa, uczucie zatkania nosa, często również współistniejące zapalenie spojówek i gardła. Według ostatnich doniesień astma oraz alergiczny nieżyt nosa mają wspólne podłoże patofizjologiczne, z podobnymi mechanizmami zapalnymi, w których istotną rolę odgrywają leukotrieny cysteinylowe [Howarth, 2000]. Obserwacje te doprowadziły do powstania teorii „jedne drogi oddechowe – jedna choroba” [Meltzer, 2000]. Tak, więc nie stanowił zaskoczenia fakt, że leczenie alergicznego nieżytu nosa powodowało rzadsze zaostrzenia współistniejącej astmy, co w rezultacie powodowało rzadsze hospitalizacje w tej grupie chorych [Ronberg i wsp. 1998].

Histopatologicznie alergiczny nieżyt nosa charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem błony śluzowej z naciekami zapalnymi złożonymi z mastocytów, eozynofiliów i bazofilów [Howarth, 2000]. Komórki zapalne po pobudzeniu są zdolne do produkcji mediatorów zapalnych, leukotrienów. Istotnie, leukotrieny cysteinylowe zostały stwierdzone w znacznych stężeniach w popłuczynach z nosa pobranych po prowokacji alergenem, zimnym suchym powietrzem czy aspiryną (w astmie aspirynowej) [Howarth, 2000]. Co więcej, w podobnych badaniach w astmie wykazano, że, po donosowym podaniu, leukotrieny cysteinylowe powodują długotrwały obrzęk błony śluzowej, związanej ze wzrostem przepuszczalności naczyń oraz powstawaniem bogatego w białko wysięku [Mygind i wsp., 2000 i cytowania tam przytoczone]. Skutki działania leukotrienów mogą być mierzone za pomocą rymomanometrii, w której wykazano wzrost oporu górnych dróg oddechowych [Howarth, 2000]. W oparciu o przytoczone prace aktualnie prowadzonych jest kilka badań mających ocenić potencjał kliniczny leczenia antagonistami receptorów leukotrienowych w alergicznym nieżycie nosa.

Leczenie alergicznego nieżytu nosa

Aktualnie główna strategia leczenia alergicznego nieżytu nosa opiera się na lekach - antagonistach receptorów H₁ (leki przeciwhistaminowe) oraz miejscowo stosowanych kortykosteroidach [van Cauwenberge i wsp., 2000]. Jednakże leki przeciwhistaminowe nie zapobiegają objawom zatkania nosa, podczas gdy kortykosteroidy nie są akceptowane przez wszystkich pacjentów, a także, przy długotrwałym stosowaniu, mogą powodować objawy uboczne, jak np. powstawanie strupów. Tak, więc istnieje potrzeba leczenia alternatywnego, które mogłoby zapobiegać objawom alergicznego nieżytu nosa przy jednocześnie pomijalnych objawach ubocznych. W tym kontekście w minionych latach kilka badań ukierunkowanych było na ocenę efektywności klinicznej antagonistów receptorów leukotrienowych.

Antagoniści receptorów H₁

W leczeniu alergicznego nieżyty nosa skuteczność kliniczną wykazują leki przeciwhistaminowe podawane zarówno ogólnie, jak i miejscowo. Pozwalają one na poprawę wielu objawów klinicznych ze strony nosa, takich jak świąd, kichanie i wodnisty wyciek z nosa [Howarth, 2000]. Niestety leki te nieznacznie wpływają na blokadę nosa. Podobne wyniki uzyskano w ostatnich badaniach japońskich, w których wykazano, że histamina odgrywa niewielką rolę w patofizjologii powstawania obrzęku błony śluzowej w przebiegu nieżyty nosa [Numata i wsp., 1999]. Długotrwałe leczenie antagonistami receptorów H₁ powoduje niewiele objawów ubocznych; niektóre z leków posiadają właściwości sedacyjne, nieliczne mogą powodować zaburzenia rytmu serca.

Kromoglikan sodu

Mechanizmy działania kromonów nie zostały jeszcze całkowicie wyjaśnione, choć istnieją dowody, że związki te mogą hamować degranulację mastocytów błony śluzowej nosa i uwalnianie z nich mediatorów zapalenia. Leki mogą być przyjmowane drogą doustną oraz miejscowo; nie stwierdzono dotychczas dla nich istotnych klinicznie objawów ubocznych [Cos, 1967]. Pomimo, iż w dwóch badaniach wykazano podobną skuteczność kromonów i antagonistów receptorów histaminowych [Lindsay-Miller i Chambers, 1987; Orgel i wsp., 1991], zwykle znaczenie kliniczne tych leków jest kwestionowane, szczególnie w porównaniu do miejscowo stosowanych kortykosteroidów i antagonistów receptorów H₁ [Bousquet i wsp., 1993]. Co więcej, wątpliwa jest wygoda stosowania leków, które muszą być podawane cztery do sześciu razy na dobę. Dlatego też kromoglikan sodu nie może stanowić podstawowego leku w terapii alergicznego nieżyty nosa, chociaż ma on pewne znaczenie w profilaktyce zapalenia spojówek w przebiegu łagodnego lub wczesnego zapalenia błony śluzowej nosa.

Kortykosteroidy podawane donosowo

Wiele kontrolowanych *placebo* badań klinicznych, przeprowadzonych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci wykazało, że regularne stosowanie miejscowych kortykosteroidów powoduje zmniejszenie wszystkich objawów ze strony nosa. Badania porównawcze wykazały, że miejscowe kortykosteroidy są znacznie bardziej efektywne w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, niż antagoniści receptora H₁, czy miejscowo stosowany kromoglikan sodu [Svensson i wsp., 1998; Bousquet i wsp., 1993].

Dodatkowo, przewagę kortykosteroidów nad antagonistami receptorów H₁ potwierdzono w ostatniej metaanalizie [Weiner i wsp., 1998]. Zmniejszanie zatkania nosa w połączeniu z właściwościami przeciwzapalnymi

czyni donosowe kortykosteroidy lekami z wyboru w leczeniu całorocznego alergicznego nieżyty nosa, w którym uczucie zatkania nosa jest głównym objawem choroby, zwłaszcza u chorych z wieloletnim wywiadem [Holm i wsp., 1999]. Kortykosteroidy mają stosunkowo wolny początek działania (ok. 12 godzin), podczas gdy ich pełny efekt rozwija się w ciągu dni i tygodni leczenia. W przypadku szczególnie silnego obrzęku nosa donosowe kortykosteroidy znacznie gorzej penetrują błonę śluzową, co może powodować konieczność stosowania podczas pierwszego tygodnia leków obkurczających (miejscowych) lub kortykosteroidów ogólnych. Z zasady donosowa kortykosteroidoterapia stosowana powinna być regularnie, a w ciężkich przypadkach, dla uzyskania najlepszego efektu klinicznego powinna być rozpoczęta przed sezonem pylenia. Aktualnie stosowane preparaty donosowe są dobrze tolerowane i mogą być stosowane przez długi czas bez ryzyka ścięczenia błony śluzowej. Miejscowe kortykosteroidy czasami mogą powodować niegroźne objawy uboczne, jak tworzenie strupów, suchość oraz krwawienia z nosa. Jako kazuistykę opisywano możliwość wystąpienia perforacji przegrody nosa po długim stosowaniu tych leków.

Wyniki leczenia alergicznego nieżyty nosa

Do tej pory jedynie nieliczne badania podejmowały problem efektywności klinicznej leków przeciwleukotrienowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa [Meltzer, 200; Donnelly i wsp., 1995; Pullertis i wsp., 1999; Meltzer i wsp., 2000]. Jedno z pierwszych badań, opublikowane w 1995 roku, dotyczyło działania zafirlukastu w różnych dawkach na objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa [Donnelly i wsp., 1995]. W tym dwudniowym, kontrolowanym *placebo* badaniu porównawczym przeprowadzonym u 164 pacjentów, już po 2 godzinach po przyjęciu zafirlukastu (1x120 mg, 1x40 mg lub 1x100 mg dziennie) wystąpiła, zależna od dawki, ochrona przed wystąpieniem objawów sezonowego nieżyty nosa, ze średnio wyższą punktacją obliczoną dla objawów zatkania nosa, kichania, wycieku wodnistej wydzieliny, niż w przypadku podawania *placebo*. Co więcej, efekt ten trwał przez 24 godziny [Donnelly i wsp., 1995]. W innym, kontrolowanym *placebo* trzy-członowym badaniu u 33 pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, efekt 50-dniowego leczenia zafirlukastem (2x20 mg dziennie) porównywano z działaniem donosowego beklometazonu (2x200 µg dziennie) [Pullertis i wsp., 1999]. W badaniu tym, w przeciwieństwie do beklometazonu, zafirlukast nie poprawiał w istotny sposób dolegliwości pacjentów, a także nie wpływał na zmniejszenie aktywowanych eozynofiliów w biopsji z nosa. Te negatywne obserwacje mogą być, przynajmniej częściowo, tłumaczone małą liczebnością próby w tym badaniu. W innym kontrolowanym *placebo* badaniu u chorych z astmą, oce-

niano działanie kliniczne montelukastu (1x dziennie przez 8 tygodni) u 336 dzieci. W tej pracy montelukast nie tylko poprawiał kontrolę astmy, lecz również powodował znaczące ograniczenie objawów nieżyty nosa w porównaniu do *placebo* [Knorr i wsp., 1998].

Mimo wzrastającej liczby danych wskazujących, że leukotrieny są zasadniczymi mediatorami zapalenia w patofizjologii astmy i alergicznego nieżyty nosa, nie są one jedynymi mediatorami w tych chorobach [Numata i wsp., 1999]. W ostatnich, wieloośrodkowych badaniach porównawczych, kontrolowanych *placebo*, u 460 pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oceniano wpływ na objawy nieżyty nosa dwutygodniowego leczenia łączonego antagonistą receptora H_1 (loratadyna) i antagonistą receptorów leukotrienowych (montelukast) [Meltzer i wsp., 2000]. Pacjenci byli randomizowani w czterech grupach: *placebo*, loratadyna, montelukast oraz loratadyna i montelukast podawane w skojarzeniu. W badaniu tym najlepszy efekt ochronny w stosunku do objawów nieżyty nosa uzyskano dla leczenia łącznie lo-

ratadyną i montelukastem, podczas gdy w monoterapii dla żadnego z tych leków nie uzyskano wyniku różniącego się od *placebo* [Meltzer i wsp., 2000].

WNIOSKI

Tak jak w przypadku astmy, zastosowanie antagonistów receptorów leukotrienowych w leczeniu nieżyty nosa jest uzasadnione patofizjologią tej choroby. Do chwili obecnej przeprowadzono jedynie kilka badań nad zastosowaniem antagonistów receptorów leukotrienowych w leczeniu nieżyty nosa, a wyniki badań są niejednoznaczne. Jednakże połączenie tych leków oraz antagonistów receptora H_1 dawało ogólną poprawę objawów nieżyty nosa, mimo iż w monoterapii leki te nie wykazywały działania różniącego się od *placebo*. Dla określenia klinicznej skuteczności leczenia (bądź leczenia skojarzonego) lekami antyleukotrienowymi alergicznego nieżyty nosa konieczne są zatem dalsze długotrwałe badania na dużych populacjach osób.

Tłumaczenie: dr med. Ewa Zamysłowska-Szmytke

Piśmiennictwo

- Bousquet J (2000). Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. *Clin Exp Allergy* 30 (suppl 1): 2-5.
- Bousquet J, Chanal I, Alquie MC, Charpin D, Didier A, Gennouty J, Greillier P, Ickovic MH, Maria Y, Montane F, et al. (1993). Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 48: 327-333.
- Cos JSG (1967). Disodium cromoglycate (FPL 670 'Intal') a specific inhibitor of reaginic antigen-antibody mechanisms. *Nature* 216: 1328-1329.
- Diamant Z and Sampson AP (1999). Anti-inflammatory mechanisms of leukotriene modulators. *Clin Exp Allergy* 29: 1449-1453.
- Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB (1995). The leukotriene D₄-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1734-1739.
- Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM (1999). Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 340: 197-206.
- Gorenne I, Norel X, Brink C (1996). Cysteinyl leukotriene receptors in human lung: what's new? *Trends Pharmacol Sci* 17: 342-345.
- Holm AF, Godthelp T, Fokkens WJ, Ea MS, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E (1999). Long-term effects of corticosteroid nasal spray on nasal inflammatory cells in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 29: 1356-1366.
- Howarth PH (2000). Leukotrienes in rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 161: s133-366.
- Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, ReBs TF, Becker A (1998). Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. *JAMA* 279:1181-1186.
- Laviolette M, Malmström K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, Zhang J, Reiss TF (1999). Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1862-1868.
- Lindsay-Miller AC and Chambers A (1987). Group comparative trial of cromolyn sodium and terfenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 58: 28-32.
- Mygind N, Dahl R, Bisgaard H (2000). Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 55: 421-424.
- Meltzer EO (2000). Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonists therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of 'one linked airway disease'. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84:176-187.
- Meltzer EO, Malmström K, Lu S, Premier BM, Wei LX, Weinstein SF, Wolfe JD, Reiss TF (2000). Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 105: 917-922.
- Numata T, Konno A, Yamakoshi T, Hanazawa T, Terada N, Nagata H (1999). Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 467473.
- Orgel HA, Meltzer EO, Kemp JP, Ostrom NK, Welch MJ (1991). Comparison of intranasal cromolyn sodium, 4%, and oral terfenadine for allergic rhinitis: symptoms, nasal cytology, nasal ciliary clearance, and rhinomanometry. *Ann Allergy* 66: 237-244.
- Panettieri RA, Tan EML, Ciocca V, Luttmann MA, Leonard TB, Hay DW (1998). Effects of LTD₄ on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction in vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 453-461.

19. Pullerits T, Praks L, Skoogh B-E, Ani R, Lotvall J (1999). Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticosteroid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1814-1818.
20. Ronberg E, Iezzoni D, Manning B (1998). Treatment of allergic rhinitis is associated with lower rates of asthma-related emergency room visits and hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 101: s236 (abstract).
21. Sampson AP (1996). The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 26: 995-1004.
22. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, LeffJA (2001). Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 138: 694-698.
23. Smith LJ, Greenberger PA, Patterson R, Krell RD, Bernstein PR (1985). The effect of inhaled leukotriene D4 in humans. *Am Rev Respir Dis* 131:368-372.
24. Svensson C, Andersson M, Greiff L, Bjorchert LO, Persson CG (1998). Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 53: 367-374.
25. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Mailing HJ, Mygind N, Passali A, Scadding GK, Wang DY (2000). Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 55: 116-134.
26. Wang CG, Du T, Xu LJ, Martin JG (1993). Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 148: 413-417.
27. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM (1998). Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317: 1624-1629.