

NEW DRUGS

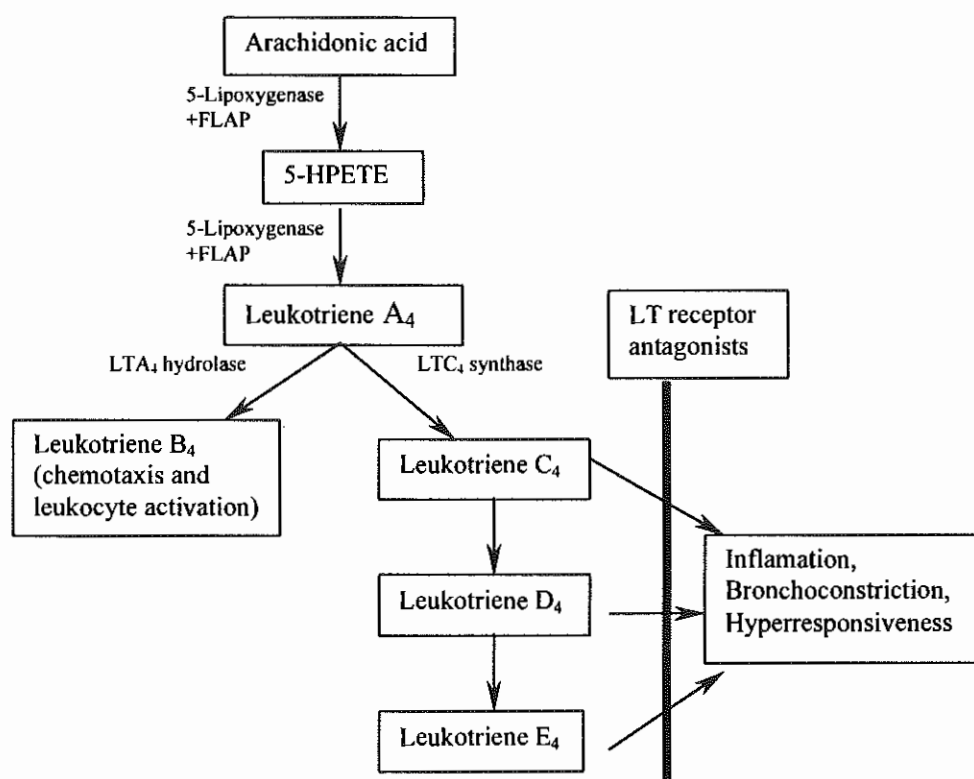
Montelukast: A new anti-asthmatic drug as cysLT₁ receptor antagonist

Laddawal Phivthong-ngam¹, Pravitt Akaraseenont²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10140, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Leukotrienes (LT) เป็นสาร eicosanoids ที่มีกำเนิดจากกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid) ซึ่งเป็นส่วนประกอบอยู่ใน cell membrane phospholipids ซึ่งถูกเอนไซม์ phospholipase A₂ ย่อยได้ เป็น arachidonic acid ออกมาแล้วถูกเปลี่ยนต่อโดยเอนไซม์ 5-lipoxygenase (5-LOX) ร่วมกับ 5-lipoxygenase activating protein

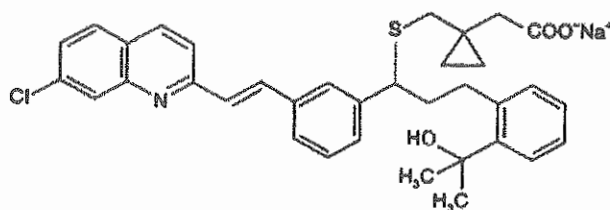
(FLAP) ได้เป็นสารที่ไม่คงตัว คือ 5-hydroxy-peroxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) ซึ่งถูกเปลี่ยนต่อไปจนได้เป็นสาร leukotriene A₄ (LTA₄), leukotriene B₄ (LTB₄), leukotriene C₄ (LTC₄), leukotriene D₄ (LTD₄), และ leukotriene E₄ (LTE₄) ตามลำดับ (รูปที่ 1)¹



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการสังเคราะห์ leukotrienes และบริเวณที่ leukotriene receptor antagonist ออกฤทธิ์

FLAP = 5-lipoxygenase activating protein, 5-HPETE = 5-hydroxyperoxy-eicosatetraenoic acid,

LT = leukotriene



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ Montelukast

LTB₄ จัดเป็นสารพวก chemotaxin ส่วนใหญ่สร้างจาก neutrophil LTC₄, LTD₄, และ LTE₄ เป็น cysteinyl containing leukotrienes (sulphidopeptide LT; cystLT) หลังจากเซลล์ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น mast cells, eosinophils, basophils, macrophages cystLT ยังจัดเป็นสารในกลุ่ม slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) cystLT ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินหายใจโดยจับกับ cystLT receptors ในทางเดินหายใจ โดยเฉพาะ cystLT₁ (cystLT receptors มี 2 ชนิดคือ cystLT₁ receptor or LTD₄ receptor อยู่ที่กล้ามเนื้อหลอดลมและ cystLT₂ receptor อยู่ที่หลอดเลือด) มีผลทำให้หลอดลมหดตัว (bronchoconstriction; มีฤทธิ์แรงกว่า histamine 1000 เท่า), เพิ่มการสร้างและการหลั่ง mucus, เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดทางผนังหลอดเลือด และเร่งให้เกิดการรวมตัวของ eosinophils ซึ่งมีผลทำให้เกิด epithelial cell damage และเริ่มขบวนการของการผลิต leukotrienes อีกครั้งหนึ่ง²⁻³

Montelukast เป็นยาที่มีผลยับยั้งการออกฤทธิ์ของ CysLT โดยแย่งจับที่ CysLT₁ receptors อย่างเฉพาะเจาะจง จึงถูกพัฒนาขึ้นเป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคหืด

ลักษณะทางเคมี

สูตรเคมีของยานี้คือ [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]cyclopropane acetic acid มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 608.18 (รูปที่ 2)

กลไกการออกฤทธิ์

Montelukast ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ CysLT ที่ CysLT₁ receptors อย่างจำเพาะเจาะจง มี affinity สูงกว่า LTD₄ ถึง 2 เท่า จึงสามารถยับยั้งขบวนการต่างๆที่มีสาเหตุจาก CysLT ได้

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ทางปากยาจะถูกดูดซึมได้ดี อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา oral bioavailability ของยาในรูปเม็ดเคลือบมีค่าประมาณ 64% ขณะที่ในรูปยาเคี้ยวกลืนมีค่าประมาณ 73% ยาถึงระดับสูงสุดในพลาสมา 3.6-4.9 ชั่วโมง หลังกินยาค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 2.7-5.5 ชั่วโมง ปริมาณการ

กระจายประมาณ 8-11 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดได้มากกว่า 99%⁴⁻⁵

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 และ 2C9 ได้ metabolites ซึ่งเป็น analogs ของ montelukast 6 รูป⁶ คือ acyl glucuronide (M1), sulfoxide (M2), 25-hydroxy (M3), dicarboxylic acid (M4), 21-hydroxy (M5), และ 36-hydroxy (M6) analogs พบว่า M4, M5 และ M6 metabolites ยังสามารถจับกับ CysLT₁ receptors ได้ แต่ในภาวะสมดุลย์ (steady state) ตรวจไม่พบ metabolites ดังกล่าวในพลาสมา ทั้ง montelukast และ metabolites ของยาถูกขับถ่ายส่วนใหญ่ทางน้ำดี plasma clearance เฉลี่ยประมาณ 45 มล./นาที ในขนาด 10 มก.ต่อวันมีการสะสมของยาเพียงเล็กน้อย (ประมาณ 14%) ในร่างกาย⁷

ไม่มีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาระหว่างเพศชายและหญิง แต่พบว่าในผู้สูงอายุค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาสูงขึ้นเล็กน้อย ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบว่าระยะเวลาในการขับยาออกจากร่างกายยาวนานขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7.4 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (area under the concentration-time curve; AUC) หลังจากได้ยาในขนาด 10 มก. 1 ครั้ง สูงขึ้นประมาณ 41% เนื่องจากยาไม่ถูกขับทางปัสสาวะจึงสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไต

เภสัชพลศาสตร์

1. ผลต่อระดับ eosinophils ในเลือดและทางเดินหายใจ

ระดับของ eosinophils ในเสมหะและเลือดเป็นดัชนีที่ชี้ถึงภาวะการอักเสบของทางเดินหายใจ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืด⁸ จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับ montelukast ขนาด 10 มก. ก่อนนอนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าระดับ eosinophils ในเลือดและในเสมหะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก⁹

2. ผลในการยับยั้งฤทธิ์ของ cysLTs ที่ทำให้เกิด LTD₄-induced bronchoconstriction

จากการศึกษาในหนูขาว หนูตะเภา ลิงแคะ และคน¹⁰⁻¹² พบว่า montelukast ในรูปที่ให้ทางหลอดเลือดดำหรือให้ทางปากสามารถยับยั้งภาวะหลอดลมหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้นโดย LTD₄, ascaris หรือ ovalbumin ได้ แต่ไม่มีผลต่อการถูกกระตุ้นโดย arachidonic acid, histamine, serotonin หรือ acetylcholine ผลการขยายหลอดลมของ montelukast เสริมฤทธิ์ขยายหลอดลมอื่นๆ เช่น β -agonist

การศึกษาแบบ randomised, double-blind, placebo controlled, crossover studies¹³ ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีค่า FEV₁ (mean forced expiratory volume ใน 1 วินาที) 82.3% ของค่า predicted (FEV₁-PP = 82.3%) พบว่า montelukast ในขนาด 5, 20, 100 และ 250 มก. สามารถลดการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการสูดดม LTD₄ ขนาดสูงสุด (ขนาดของ LTD₄ ที่ให้ด้วยการสูดดมที่มีผลลด specific airway conductance ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 50%) ในผู้ป่วย ภายหลังได้

รับยา 4 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยที่ montelukast ขนาด 200 มก. สามารถลดการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการให้ LTD₄ ขนาดสูงสุดภายหลังได้รับยาได้นานถึง 20 ชั่วโมง

ผลการรักษาทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในขนาดต่างๆ ตั้งแต่ 10-200 มก.ต่อวัน พบว่าขนาดต่ำสุดของยาที่ให้ประสิทธิผลสูงสุดในการยับยั้งการหดตัวของหลอดลมคือ 10 มก. ต่อวัน¹⁴⁻¹⁵

Primary chronic asthma

การศึกษา randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study¹⁶⁻¹⁷ ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดเรื้อรังเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า montelukast ในขนาด 10 มก.ต่อวัน สามารถลดอัตราการเกิดอาการหอบหืดลงได้ 37%, ลดการใช้ β -agonist ลงได้ 22%, และลดความจำเป็นในการใช้ corticosteroid ในการบรรเทาอาการลงได้ 39% เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีผลตลอด 12 สัปดาห์ของการได้รับยา และจากการศึกษาเพิ่มเติม (extended study) ในอาสาสมัครกลุ่มเดิม ยายังคงประสิทธิผลอยู่ได้นานถึง 1 ปี การหยุดยาเมื่อใช้ยานาน 12 สัปดาห์ไม่ก่อให้เกิดอาการถอนยา

Concomitant use with inhaled corticosteroids

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ montelukast 10 มก. ต่อวัน กับ inhaled beclomethasone 400 ไมโครกรัมต่อวัน^{16,18} ซึ่งใช้ spacer ช่วยเพื่อให้ได้ compliance

มากกว่า 90 % โดยศึกษาจากค่า FEV₁, อัตราการใช้ β -agonist และการลดอาการที่เกิดขึ้นในช่วงกลางวัน (daytime symptom score) พบว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับ montelukast ตอบสนองต่อการรักษาเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับ beclomethasone โดยวิธีสุดคม การตอบสนองดังกล่าวได้ผลเหมือนกันในทุกช่วงอายุ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ montelukast ร่วมกับ beclomethasone มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ beclomethasone เพียงลำพัง เนื่องจากฤทธิ์โดยรวมของ corticosteroid ไม่สามารถยับยั้งการสร้าง LTs ได้⁹ (corticosteroid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง LTs โดยยับยั้ง phospholipase A₂ ในขณะที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง LTs โดยเพิ่มการทำงานของ 5-LOX)²⁰

Steroid tapering

เมื่อให้ montelukast 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย stable asthma ที่ต้องควบคุมอาการด้วย corticosteroid²¹⁻²² โดยการสูดดม พบว่า montelukast มีผลเสริมฤทธิ์กับยา corticosteroid ทำให้ควบคุมอาการได้ดีขึ้น และสามารถลดขนาดของยาสูดดมได้ลงได้ 47% นอกจากนี้ 40% ของผู้ป่วยที่ได้รับ montelukast ยังสามารถหยุดการใช้ corticosteroid ได้ด้วย

Aspirin-induced asthma

ในผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ aspirin ซึ่งปกติมักจะคุมอาการด้วยการใช้ corticosteroid แต่บ่อยครั้งก็ไม่สามารถควบคุมได้ การใช้ montelukast 10 มก.ต่อวัน สามารถลดอัตราการเกิดอาการหอบได้ และ

ลดปริมาณการใช้ β -agonist ในแต่ละวันลงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเห็นผลตั้งแต่วันแรกของการใช้ยา²³

Exercise-induced asthma

การออกกำลังกายเป็นกิจกรรมที่เป็นตัวกระตุ้นอย่างดีที่จะทำให้เกิดการตีบของทางเดินหายใจ²⁴ โดยเฉพาะในคนที่มีความไวต่อการตอบสนองสูง ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ 80% ของผู้ป่วยโรคหืดไม่สามารถควบคุมอาการได้ จากการศึกษาโดยการให้ยาในผู้ป่วยทั้งในระยะสั้น^{15,25} (montelukast 100 มก.ต่อวันเป็นเวลา 2 วัน) และระยะยาว²⁶ (montelukast 10 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์) พบว่า montelukast สามารถยับยั้งการอุดกั้นของหลอดลม ลดความรุนแรงและระยะเวลาของการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการออกกำลังกายได้ 47% ผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติหลังเกิดอาการได้เร็วกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก จำนวนของการใช้ยาขยายหลอดลมเพื่อบรรเทาอาการในขณะหรือภายหลังการออกกำลังกายลดลง ค่า FEV_1 ในระหว่างและหลังการออกกำลังกายของผู้ป่วยที่ได้รับยา montelukast ลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขยายหลอดลม

Paediatric asthma

การใช้ยา montelukast ได้ผลดีเช่นเดียวกันในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืดชนิดเรื้อรังซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จึงเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษา double blind, placebo-controlled study²⁷ ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 6-14 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดเรื้อรัง พบว่าการให้

montelukast 5 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 2 เดือนสามารถลดความถี่ของการเกิดอาการหอบและลดการใช้ β -agonist ลงได้ 11.7% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกต้องเพิ่มปริมาณการใช้อีก 8.2% เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ค่า FEV_1 เพิ่มขึ้นถึง 8.23% ยาให้ผลดีเช่นเดียวกันกับ exercise-induced asthma ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืด¹⁶ ซึ่งยาสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดลม ลดความรุนแรง และระยะเวลาของอาการหอบที่เกิดจากการออกกำลังกายได้ 59% และค่า FEV_1 ภายหลังการออกกำลังกายลดลงน้อยกว่าเมื่อได้รับยาหลอก ผลที่ตามมาคือคุณภาพของชีวิตและการเจริญเติบโตของเด็กดีขึ้นอย่างมาก เมื่อทำการศึกษาคู่ต่อโดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ montelukast 5 มก. ต่อวัน กับ corticosteroid 252 ไมโครกรัมต่อวันในผู้ป่วยเด็ก พบว่าให้ผลในการรักษาเท่าเทียมกัน

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยา^{6,17,18,26,27}

Montelukast เป็นยาที่มีขอบเขตความปลอดภัยกว้าง ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ไอ มีไข้ ปวดท้อง ท้องเสีย ซึ่งอัตราการเกิดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการที่เกิดขึ้นไม่ขึ้นกับขนาดของยาและไม่จำเป็นต้องหยุดยา ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าขนาดเท่าไรที่ทำให้เกิดพิษ แต่จากการศึกษาโดยให้ montelukast ขนาด 200 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 22 สัปดาห์ และ 900 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ไม่พบอาการข้างเคียงที่สำคัญทางคลินิก

ผลข้างเคียงที่สำคัญแต่พบได้น้อยมาก (3 ใน 350,000) คือ Churg-Strauss-like

syndrome (allergic angitis and granulomatosis) โดยมีรายงานว่าเกิดจากการใช้ยา zafirlukast²⁸ ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ montelukast ก่อน (20 รายงานถึงปัจจุบัน) หลังจากนั้นจึงมีรายงานที่เกิดจากการใช้ montelukast²⁹ (3 รายงานถึงปัจจุบัน) อาการดังกล่าวพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม LT receptor antagonist ร่วมกับ systemic corticosteroids แล้วหยุดการใช้ corticosteroids ในทันที ผลข้างเคียงดังกล่าวบ่งชี้ว่ายาในกลุ่ม LT receptor antagonist ไม่ควรนำมาใช้ทดแทนการรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องใช้ systemic corticosteroids การศึกษาทางระบาดวิทยาเพิ่มเติมจะช่วยให้ข้อมูลในเรื่องดังกล่าวชัดเจนยิ่งขึ้น

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

Montelukast ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ตับ¹¹ จึงไม่มีปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง montelukast ในขนาดรักษากับยาที่ใช้ในการรักษาโรคทางเดินหายใจตัวอื่นเช่น theophylline³⁰, prednisone, prednisolone, terfenadine รวมทั้งยาอื่นๆ เช่น oral contraceptive, warfarin, digoxin แต่จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ montelukast ร่วมกับ phenobarbital ซึ่งเป็นยาที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ตับชนิด cytochrome P450 3A4 ระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ในพลาสมาและค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (AUC) ของ montelukast ลดลงประมาณ 20 % และ 40 % ตามลำดับ ขณะที่ค่าครึ่งชีวิตลดลงจาก 3.6 ชั่วโมงเป็น 2.8 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อเวลาที่ยาถึงระดับสูงสุด (T_{max}) อย่างไรก็ตามพบว่าไม่แสดงผลแตกต่างทางคลินิก¹⁶

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

1. ใช้ในการป้องกันและรักษาระยะยาว (chronic treatment) สำหรับผู้ป่วยโรคหืดชนิดเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยเด็ก (อายุมากกว่า 5 ปี) และผู้ใหญ่ ใน step 3 (moderate persistent) และอาจพิจารณาให้ได้ใน step 2 (mild persistent) ตาม GINA guideline³¹
2. ป้องกันอาการหอบหืดที่จะเกิดขึ้นทั้งในช่วงกลางวันและกลางคืน
3. ป้องกันการเกิดหลอดลมหดตัวจากการออกกำลังกาย (exercise-induced asthma)
4. รักษาผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ยา aspirin

ขนาดและรูปแบบของยา

ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 15 ปีขึ้นไปรับประทานยาเม็ด 10 มก. วันละครั้งก่อนนอน เด็กอายุ 6-14 ปี รับประทานยาเม็ดชนิดเคี้ยว 5 มก. วันละครั้งก่อนนอน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคไตและระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง สามารถใช้เพียงตัวเดียวหรืออาจใช้ร่วมกับยายาขยายหลอดลมอื่นได้

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ montelukast ในการรักษาโรคหืดชนิดเฉียบพลัน การใช้ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดดมควรค่อยๆปรับลดขนาดยาสเตียรอยด์ลง ไม่ควรหยุดใช้สเตียรอยด์ทันที

ยังไม่มีการศึกษาผลของยาในหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร และเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยเหล่านี้ หรือหากจำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

ในผู้สูงอายุ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ ระหว่างอายุ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

ชองยา

เอกสารอ้างอิง

1. Ford-Hutchinson AW, Gresser M, Young RN. 5-Lipoxygenase. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 383-417.
2. Holtzman MJ, Shannon VR, Masi AM, et al. Mechanisms of airway inflammation and implications for treatment of asthma and bronchitis. In: Page CP, Metzger WJ, editors. *Advances in Clinical Pharmacology: Drugs and the Lung*. New York: Raven Press Ltd., 1994: 549-83.
3. Beasley R, Burgess C, Crane J, et al. Pathology of asthma and its clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 148-54.
4. Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18: 769-77.
5. Balani SK, Xu X, Pratha V, et al. Metabolic profiles of montelukast sodium (Singulair), a potent cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, in human plasma and bile. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1282-7.
6. Cheng H, Leff JA, Amin R, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm Res* 1996; 13: 445-8.
7. Ochiai H, Uchiyama N, Takano T, et al. Determination of montelukast sodium in human plasma by column-switching high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 713: 409-14.
8. Bjornsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. In: Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma*. Cambridge: Blackwell Science, 1995: 328-46.
9. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17:3S-12S.
10. Aharony D. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S214-8.
11. Renzi PM. Antileukotriene agents in asthma: The dart that kills the elephant? *CMAJ* 1999; 160: 217-23.
12. Jones TR, Labelle M, Belley M, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D₄ receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:191-201.
13. De-Lepeleire I, Reiss TF, Rochette F, et al. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D₄-receptor antagonism in the airways of patient with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 83-92.
14. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, et al. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 50-6.
15. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, et al. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 556-61.
16. Data on file, MSD.
17. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. 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: 1213-20.
18. Reiss TF, White R, Noonan G, et al. Montelukast (MK-0476) A CysLT₁ receptor antagonist, improves the signs and symptoms of asthma over one year of treatment [abstract]. *Eur Respir J* 1997; 10 (Supl.):437s.
19. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-8.
20. Riddick CA, Ring LL, Baker JR, et al. Dexamethasone increases expression of 5-lipoxygenase and its activating protein in human monocytes and THP-1 cells. *Eur J Biochem* 1997; 246: 112-8.
21. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, et al. 8 Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52:45-8.
22. Kamada AK and the Asthma Clinical Research Network. Issues in the use of

- inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739-48.
23. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen SE, et al. Montelukast (MK-0476), a cysLT₁ receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerance asthmatic patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4 Suppl.): A975.
24. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16: 671-82.
25. Reiss TF, Hill JB, Harman E, et al. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52: 1030-5.
26. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339:147-52.
27. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1181-6.
28. Wechsler ME, Garbpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-7.
29. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
30. Malstrom K. Effect of montelukast on single-dose theophylline pharmacokinetics. *Am J Ther* 1998; 5: 189-95.
31. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention revised 1998, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 96-3659B, November 1998.