

# Antilökotrien İlaçların Astım Tedavisindeki Yeri

F. Füsün YILDIZ\*

\* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, KOCAELİ

Son 15 yıldır astım patogenezi ile ilgili görüşler değişmiş, bu hastalığın havayollarının inflamatuvar bir hastalığı olduğu doğrulanmış ve hastalığın neden olduğu semptom ve fizyolojik değişikliklerin havayollarındaki bu inflamasyon sonucu geliştiği kabul edilmiştir. Bu yüzden anti-inflamatuvar özellikleri olan inhaler kortikosteroidler (IKS) astım tedavisinde ilk seçilen ilaçlar olmuş, bununla birlikte steroidlerin istenmeyen yan etkileri, inhaler ilaçlara uyumdaki güçlükler ve bu ilaçlara rağmen kontrol altına alınamayan semptomlar tedavide kullanılacak yeni ajanlar için arayışların sürmesine neden olmuştur. Kısa bir süre önce kullanıma giren antilökotrien ilaçlar bu araştırılan yeni ilaçlar içinde en çok yarar beklenen grubu oluşturmaktadır.

Kellaway ve Trethewie tarafından kobay ileu-munda "Slow reacting substance of anaflaxi (SRS-A)" bulunmuş (1), 40 yıl sonra ise içerdiği üç kimyasal maddeye lökotrien C4(LTC4), D4(LTD4), E4(LTE4) (Cysteinyll lökotrienler: CysLT) isimleri verilmiştir. Bugün lökotrienler (LT); prostoglandinler, tromboksan ve lipoksinlerle birlikte eikosonoidler adı verilen bir ailenin üyesidirler.

CysLT'ler 20 karbonlu bir yağ asidi olan araşidonik asitten (aa) sentez edilir. Akciğerlerde aa'ten siklooksijenaz enzimi ile prostaglandinler ve tromboksan, lipooksijenaz enzimi ile de LT'ler oluşmaktadır. 5-lipooksijenazı aktive eden protein (FLAP) ile 5-lipooksijenaz aa'i 5-hidroperoksieikosotetraenoik (5-HPETE) aside dönüştürür. Buradan sta-

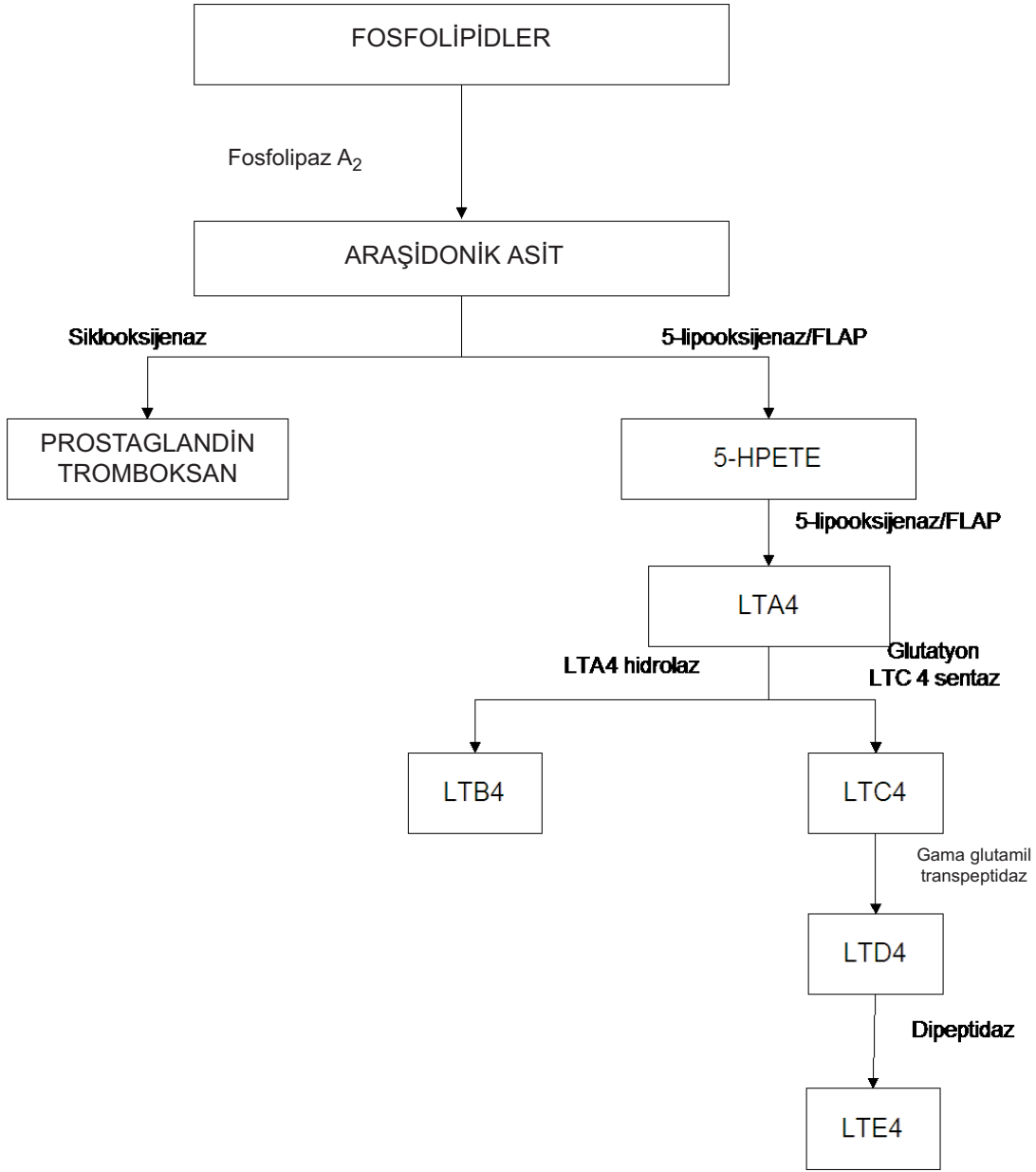
bil olmayan bir ara madde LTA4 oluşur. LTA4'den ya LTA4 hidrolaz etkisiyle LTB4 oluşur ya da LTC4 sentetaz ile LTC4 oluşur ve bu da LTD4 ve LTE4 yönünde parçalanır (Şekil 1). CysLT'ler mast hücreleri ve eozinofiller de dahil olmak üzere birçok hücrede oluşturulur. Bu maddeler hem izole insan bronşunda, hem de invivo olarak çok güçlü bronkokonstriktör etki gösterirler (2,3). Havayolu obstrüksiyonunu; mukus sekresyonunu stimule ederek (4), damar permeabilitesini arttırarak (5), eozinofiller ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin havayollarına infiltrasyonunu arttırarak (6), havayolu düz kas proliferasyonunu stimule ederek (7) ve nöronal disfonksiyona (8) yol açarak oluştururlar. CysLT'ler bu patolojik olayları iki grup reseptör üzerinden yaparlar. CysLT1 reseptörleri yoluyla bronkospazm, vasküler geçirgenlikte artma, mukus sekresyonu, eozinofil infiltrasyonu ve havayolu düz kas proliferasyonu meydana gelirken, CysLT2 reseptörleri ile vasküler etkiler oluşmaktadır (8,9). LTB4'ün nötrofil kemotaksisine neden olduğu ve nötrofiller üzerinde yüksek ve düşük afiniteli olmak üzere iki reseptörünün bulunduğu bildirilmektedir.

Astım patogenezinde bu patolojik olaylara neden olan LT'leri azaltmaya yönelik iki farmakolojik yaklaşım vardır (Şekil 2).

1- LT sentez inhibisyonu: 5-lipooksijenaz ve Fosfolipaz Aktive Edici Protein (FLAP) üzerinden etki gösteren iki gruba ayrılır. Bu gruplar CysLT'lerin ve LTB4'ün oluşumunu engelleyerek etkilerini gösterirler.

2- LT reseptör antagonistleri: Bu grup LTD4 reseptörlerini bloke ederek etki göstermekte, aynı zamanda LTC4 ve LTE4'ün de etkilerini önlemektedir. Henüz astım patogenezindeki rolleri tam bi-

**Yazışma Adresi:** Dr.F. Füsün YILDIZ  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
41900 Derince, KOCAELİ



Şekil 1. Lökotrien sentez yolu.

linmeyen LTB4 reseptör antagonistleri için çalışmalar sürmektedir.

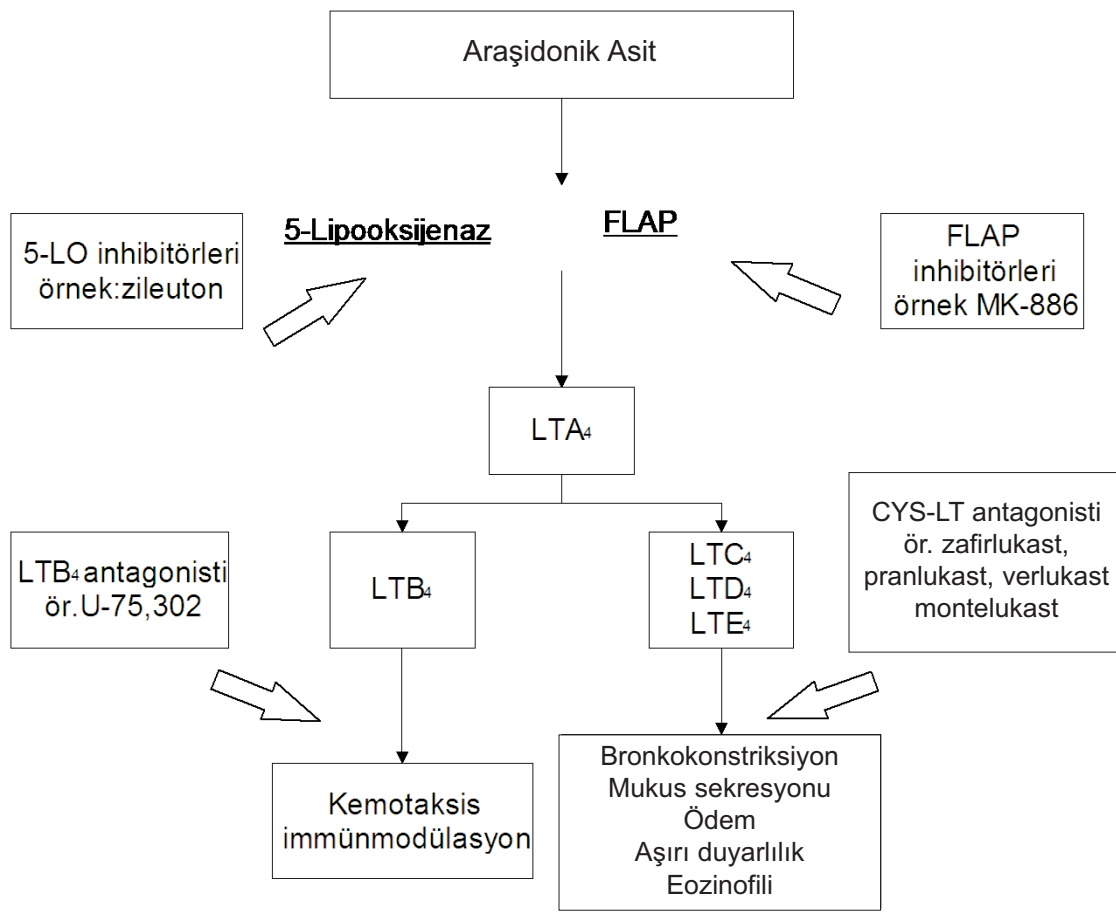
Tablo 1 LT sentez inhibitörü ve reseptör antagonistleri ilaçları göstermektedir.

### Antilökotrien İlaçların Astm Modelleri Üzerine Etkileri

1- LTD4'e bağlı bronkokonstriksiyon üzerine etkileri

Smith ve arkadaşları astımlı ve astımlı olmayan bireylerde zafirlukast ile yaptıkları çalışmalarda LT reseptör antagonisti olan bu ajanın LTD4 doz-cevap eğrisini 100 kat sağa kaydırıldığını yayınlamışlardır (10-12). Diğer iki LT reseptör antagonisti ilaç olan pranlukast ve montelukastın da LTD4'ün indüklediği bronkokonstriksiyonun potent inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (13-15).

2- Egzersiz ve soğuğa bağlı bronkokonstriksiyona etkileri



Şekil 2. LT'leri azaltmaya yönelik farmakolojik yaklaşım.

Tablo 1. Antilökotrien ilaçlar

| LTD4 reseptör antagonisti | 5-lipooksijenaz inhibitörü | FLAP inhibitörü |
|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Zafirlukast (ICI 204,219) | Zileuton (A 64077)         | MK-886          |
| Montelukast (MK-0476)     | ZD 2138                    | MK-0591         |
| Pobilukast (SKF 104,353)  | A-79175                    | BAY X1005       |
| Pranlukast (ONO 1078)     |                            |                 |
| Tomelukast (LY 171,883)   |                            |                 |
| Verlukast (MK-0679)       |                            |                 |
| MK-571                    |                            |                 |
| RG-12525                  |                            |                 |

Manning ve arkadaşları egzersiz öncesinde bir LT reseptör antagonisti olan MK-571'in intravenöz yolla verilerek egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun inhibe edilebileceğini yayınlamışlardır (16). Benzer sonuçlar zafirlukast ile de rapor edilmiş ve egzersizden 2 saat önce verilen 20 mg zafirlukastın FEV1'deki maksimum %36'lık azalmayı %22'ye

düşürdüğü bildirilmiştir (17). Pranlukast ve montelukast da (18-19), egzersize bağlı bronkokonstriksiyon gelişen hastalara uygulanmış, 2 hafta süre ile günde iki kere 450 mg pranlukast verilerek tedavi öncesi ve sonrası egzersiz ile bronkoprovakasyon yapılmıştır. Tedavi öncesi FEV1'deki %50 olan maksimum düşüş tedavi sonrası %30'a inmiştir

(18). LT sentez inhibitörü olan zileuton da egzersiz ve soğuğa bağlı gelişen bronkokonstriksiyonu önlemektedir (20-21). Meltzer ve arkadaşları 600 mg'lık zileutonun iki gün süre ile günde dört defa uygulamışlar ve egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun plaseboya oranla %41 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir (20). Yine Israel ve arkadaşları tek doz 800 mg zileuton kullanımından 3 saat sonra soğuk havaya bağlı bronkokonstriksiyonun %47 oranında azaldığını yayınlamışlardır (21).

### 3- Allerjene bağlı bronkokonstriksiyon üzerine etkileri

Antilökotrien ilaçlarla yapılan çalışmalar bu ilaçların hem erken hem de geç fazda oluşan allerjik reaksiyonları baskılayabildiklerini göstermiştir (22). Antijen provakasyonundan iki saat önce tek doz 40 mg zafirlukast verilerek FEV1'de erken dönemdeki düşme plasebo alan ve ilaç alan grupta sırasıyla %6 ve %32 olarak bulunmuş, geç dönemde ise bu azalmanın plasebo verilen grupta %28, ilaç verilen grupta ise %13 olduğu bulunmuştur (23). Montelukast hafif astımlı bireylerde allerjene bağlı bronkokonstriksiyonu inhibe etmekte, antijen inhalasyonundan 36 ve 12 saat önce 10 mg dozunda verilen montelukast erken cevabı %75, geç cevabı %57 oranında azaltmaktadır (24).

Zileuton da astımlı bireylerde allerjene bağlı bronkokonstriksiyonu inhibe edebilmektedir. Hui ve arkadaşları allerjen inhalasyonundan 3 saat önce verilen tek doz 800 mg'lık zileutonun başlangıçta FEV1'de oluşan düşmeyi %25 oranında azalttığını yayınlamışlar ve zileuton'un geç faz reaksiyonuna etkisi olmadığını gözlemlemişlerdir (25).

### 4- Aspirine bağlı bronkokonstriksiyona etkileri

Astımlı hastalarda %5-30 arasında bir oranda aspirin ve diğer antiinflamatuvar ilaçlara bağlı intolerans gözlenir. Bu bireylerde hastalık daha ciddi seyrederek ve tedavide yüksek doz inhaler ve sistemik steroide ihtiyaç duyulur. LT antagonistleri ve sentez inhibitörlerinin aspirine duyarlı astımlılarda kullanımı ile ilgili yapılmış olan klinik çalışmalar bu ilaçların etkinliğini göstermiştir. Dahlen ve arkadaşları aspirin duyarlı astımlı bireylerde oral LT antagonisti verlukastın lizin-aspirin inhalasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğunu gözlemlemişler (26), Christie ve arkadaşları LT reseptör antagonisti pobilukastın (SK&F 104353) inhalasyonu sonrasında aspirin alımına bağlı bronkokon-

striksiyonun %50 oranında azaldığını bildirmişlerdir (27). Israel ve arkadaşları zileuton'un aspirine duyarlı astımlı bireylerde bronkokonstriksiyonu tama yakın inhibe ettiğini yayınlamışlardır (28).

## Antilökotrien ilaçların bronkodilatör etkileri

Hui ve Barnes hafif-orta şiddette ve havayolu obstrüksiyonu bulunan (ortalama FEV1 beklenenin %71'i) astımlı bireylerde bu ilaçların bronkodilatör etkisini araştırmışlar ve zafirlukastın 3.5 saatlik bir süre sonunda FEV1'de plaseboya göre %8'lik bir düzelme sağladığını gözlemişlerdir (29). Gaddy ve arkadaşları ise daha ciddi havayolu obstrüksiyonu bulunan (ortalama FEV1 beklenenin %63'ü) astımlılarda MK-571 infüzyonu ile yaptıkları çalışmada bazal FEV1 ne kadar düşük ise oluşan bronkodilatasyonun o oranda büyük olduğunu bildirmişlerdir (30).

## Antilökotrien ilaçlara klinik yanıt

Antilökotrien ilaçlara klinik yanıtı ve astım tedavisindeki yerlerini belirlemek için birçok klinik çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Zafirlukast ile ilgili ilk çalışma 1994'de basılmış ve çift kör plasebo kontrollü çalışmaya inhaler kortikosteroid kullanmayan hafif-orta astımlı bireyler alınmıştır. 6 hafta sonunda FEV1'de %11 oranında artış, gece yakınmalarında %46, gün boyu astım semptomlarında %27 ve ilaç kullanımında %31 oranında azalma yayınlanmıştır (31). Diğer zafirlukast ile yapılmış olan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (32,33).

Avrupa'da yapılan çok merkezli ve plasebo kontrollü bir çalışmada hafif-orta şiddette astımı bulunan ve inhaler steroid kullanan bireylere günde iki kere 225 veya 337.5 mg dozunda 4hafta süre ile pranlukast verilmiş, çalışma sonunda FEV1'de %8-10 artma, semptom skorunda, gece yakınmalarında ve beta agonist kullanımında azalma bildirilmiştir (34). Amerika'da yapılan benzer çalışmada günde iki kere 337.5 ve 450 mg dozunda pranlukast uygulanmış ve bu çalışmada da FEV1'de, semptomlarda ve beta agonist kullanımında düzelmeler saptanmıştır (35).

Montelukast ile yapılan araştırmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (36,37). Reiss ve

arkadaşları %50'si inhaler steroid kullanan hafif-orta astımlı hastalara günde üç kere 20 mg montelukast vererek FEV1'de %12-16 düzelme, ilaç kullanımı, gece semptomlarında azalma olduğunu yayınlamışlardır (37).

LT sentez inhibitörü zileuton ile de yayınlanmış birçok çalışma vardır. İsrail ve arkadaşlarının 13 hafta süre ile hafif-orta şiddette astımlı hastada yaptığı çalışma sonunda FEV1 ve yaşam kalitesinde artış ve ataklarda azalma saptanmıştır (38).

### Antilökotrien İlaçların Yan Etkileri

Zafirlukast ile 20 hafta ile 2 yıl süre arasında değişen çalışmalarda yayınlanan yan etkiler profili plasebo ile benzer bulunmuştur (39). İnsidansı düşük olmakla birlikte gastrointestinal yakınmalarda bir miktar (plasebo ile %2.1, zafirlukast ile %3.3) artış gözlenmiş, günde iki kere 40 mg kullanım dozunda karaciğer fonksiyon testlerinde plasebodan farklı bir artış bulunmamıştır. Fakat bu dozun üzerindeki kullanımlarda karaciğer toksisitesi oluşabileceği belirtilmektedir. Bunlara ilaveten baş ağrısı, bulantı ve diare gibi hafif yan etkilerden bahsedilmektedir. Zafirlukast kullanımı sırasında sistemik bir vaskülit olan Churg-Strauss sendromu gelişmesi ve bu sendromun ortaya çıkışının oral steroid dozunun azaltıldığı zamana denk gelmesi sorumlu ilacın zafirlukast olabileceğini düşündürmektedir (40).

Montelukast kullanımı sırasında baş ağrısı, karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları ve geçici karaciğer enzim yükselmesi şeklinde yan etkiler bildirilmiştir (36,41,42).

LT sentez inhibitörü zileuton kullanımı sonucu serum transaminaz seviyelerinde yükselme şeklinde izlenen ve plaseboya göre 2-4 kat daha sık rastlanan karaciğer toksisitesi rapor edilmektedir. Bunun için zileuton kullanımına başlamadan önce ve kullanım sırasında ilk 3 ay ayda bir, bir yıl süresince de 2-3 ayda bir karaciğer fonksiyonlarının kontrolü önerilmektedir (43).

### İlaç-İlaç Etkileşimleri

Zafirlukast sitokrom P450 (CYP) izoenzimi CYP2C9 ile metabolize edilmekte, bu yüzden bu enzim sistemi ile metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşmektedir. Örnek olarak zafirlukastın war-

farin ile birlikte kullanımı varfarin metabolizmasını azaltarak protrombin zamanını uzatmaktadır (44). Teofilin ve eritromisinle birlikte kullanılması zafirlukastın plazma konsantrasyonunu %30-40 oranında azaltırken, aspirin %45 oranında arttırmaktadır.

Montelukast CYP enzim sistemi ile metabolize edilmediğinden farmakokinetik çalışmalar sonunda önemli ilaç etkileşimleri gösterilememiştir.

Zileuton CYP enzim sistemi ile metabolize edildiğinden, warfarinin klirensini azaltarak protrombin zamanını uzatmakta (45), yine teofilinin klirensini azaltarak serum teofilin konsantrasyonunu arttırmaktadır (46).

### Gıda Etkileşimi

Protein veya yağdan zengin diyet zafirlukastın emilimini azalttığından bu ilacın yemekten 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra alınması önerilmektedir. Diğer ilaçlar için böyle bir etkileşim bildirilmemektedir.

### Antilökotrien İlaçların

#### Astım Tedavisinde Kullanım Yerleri

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların iyi bir kontrol sağladığının iddia edilebilmesi için astımın patofizyolojisindeki esas olay olan inflamasyonu azaltmaları gereklidir. Steroidler bu inflamasyonu kontrolde kullanılırken, birkaç yıldır antiinflamatuar etkinlikleri konusunda bazı deliller bulunan antilökotrien ilaçlar astım tedavisini belirleyen kılavuzlara eklenmiştir. İnhaler steroidler FEV1'de düzelme sağlayarak bu etkiyi yapmakta, antilökotrien ilaçlarla yapılan çalışmalar da benzer sonuçları göstermektedir.

Szefler ve arkadaşlarının yayınladıkları makalede antilökotrien ilaçları düşük doz inhaler steroidlerle karşılaştıran birçok klinik çalışma özetlenmiş ve inhaler steroid alan gruptaki hastalarda FEV1 artışı, astım semptomları ve beta agonist kullanımındaki azalma antilökotrien ilaçlara göre daha fazla olarak bildirilmiştir (47). Yalnız pranlukast ile yapılan bir çalışmada bu ilaç 900 mg/gün dozunda verildiğinde hastalarda düzelmenin inhaler steroid grubuna göre daha fazla olduğu yayınlanmıştır (48).

Astımı düşük doz inhaler kortikosteroid (IKS) ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda

bu tedaviye antilökotrien ilaçların eklendiği çalışmalar olduğu gibi, yüksek dozda kullanılan inhaler steroid dozunu azaltmak için tedaviye bu ajanların eklendiği çalışmalar da vardır. Düşük doz IKS ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda bu tedaviye LT reseptör antagonisti zafirlukast eklenmesinin sonuçlarını gösteren çalışmalardan biri Nayak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (49). Çalışmaya 394 hafif derecede astımlı birey alınmış ve 13 hafta süreyle tedavi uygulanmıştır. I. grupta bulunan 134 bireye 336 µg/gün IKS+80 mg/gün zafirlukast, II. grupta bulunan 130 bireye 336 µg/gün IKS+40 mg/gün zafirlukast ve III. grupta bulunan 130 bireye 672 µg/gün IKS verilmiştir. Çalışma verileri değerlendirildiğinde grup I, II ve III'de semptomlarda düzelme oranı sırasıyla; %23, %16 ve %16 ve PEF'de düzelme oranı sırasıyla %8, %6 ve %4 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak IKS+80 mg zafirlukast alan grupta gözlenen değişiklikler, IKS dozunun iki katına yükseltilmesi ile aynı derecede ya da daha fazla etkili olmuş, ancak aradaki fark istatistiksel önem düzeyine ulaşmamıştır. PEF değerindeki dalgalanmaların azalması şeklinde değerlendirilen astım kontrolü her iki tedavi grubunda da elde edilmiştir.

Virchow ve arkadaşları yüksek doz IKS (1200 mcg ve üzeri) kullanımına rağmen semptomlu olan 368 astımlı bireyde IKS tedavisine yüksek doz LT reseptör antagonisti eklemişler ve sonuçta IKS+zafirlukast alan grupta, IKS+plasebo alan gruba göre egzazerbasyon sıklığında ve işe gidilmeyen günlerde azalma rapor etmişlerdir ( $p<0.05$ ) (50).

Tamaoki ve arkadaşları yüksek doz IKS kullanan hastalarda, IKS dozu azaltılırken tedaviye pranlukast ekleyerek astım egzazerbasyonları üzerine etkisini araştırmışlar ve 6 hafta sonunda IKS+plasebo alan grupta FEV1 ve sabah PEF değerlerinde %10 azalma ve semptomlarda artış saptanırken, IKS+pranlukast alan grupta bir değişiklik gözlememişlerdir. Ayrıca IKS+plasebo alan grupta serum Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) ve ekshale edilen nitrik oksit düzeylerini artmış olarak rapor edilmiş, IKS+pranlukast alan grupta bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar LT reseptör antagonisti olan pranlukastın, IKS dozunun yarıya indirilmesi ile astım semptomları ve kliniğinde oluşabilecek kötüleşmeyi önleyebileceğini bildirmişlerdir (51).

Bütün bu çalışmaların sonuçları; IKS tedaviye Antilökotrien ilaç eklenmesi ile akciğer fonksiyonlarında düzelme, semptomlarda, egzazerbasyonlarda ve IKS kullanım dozunda azalma sağlanabileceğini göstermiştir.

### **Antilökotrien İlaçların Basamak Tedavisindeki Yeri**

GINA'nın astım sınıflandırmasına göre astımlı bireyler; Basamak 1:Hafif intermittan Astım, Basamak 2: Hafif Persistan Astım, Basamak 3: Orta Persistan Astım, Basamak 4: Ağır Persistan Astım olarak değerlendirilmektedir. Antiinflamatu- ar tedavi 2.,3. ve 4. basamaklarda önerilmektedir.

**Basamak 1:** Antilökotrien ilaçların allerjene ve egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu önleyici etkilerinin bulunması bu ilaçların 1. Basamakta kullanılabilmesini düşündürmektedir.

**Basamak 2:** Bu basamaktaki hastaların düzenli antiinflamatu ar tedavi gereksinimi vardır. IKS'e benzer etkileri gösterilen antilökotrien ilaçların yeni düzenlenen uzlaşma raporunda proflaktik tedavi seçenekleri arasında yer aldığı görülmektedir.

**Basamak 3:** Yapılan çeşitli klinik çalışmaların sonuçları bu basamakta IKS tedavisine eklenen antilökotrien ilaçların, kullanılan IKS dozunun düşürülebilmesini sağladığı yönündedir.

**Basamak 4:** Antilökotrien ilaçların bu basamaktaki kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır (52). Aspirin duyarlı astımlı bireyler genellikle bu grupta yer alır ve antilökotrien ilaçların etkinliği bu hastalarda kesinlik kazanmıştır.

Sonuç olarak astım tedavisine yeni giren LT sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistlerinin astım tedavisindeki yerlerinin kesinlik kazanabilmesi için daha ileri ve geniş kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır. Bununla beraber bu güne kadar yapılmış olan klinik çalışmalar aspirin duyarlı astımlıların bu ilaçların kullanımı için en uygun aday olduklarını, egzersize bağlı astımlılarda oldukça iyi sonuçların elde edildiğini, hafif persistan astımda IKS'lere alternatif olabileceğini ve daha ileri basamaklarda tedaviye eklenmesinin IKS dozunu azaltma yönünde olumlu etki yaratacağını, göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kellaway CH, Trethewie WR. The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance of anaphylaxis. *Q.J.Exp. Physiol.* 1940;30:124-45.
2. Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarström S, Samuelson B. Leukotriens are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980;286:484-6.
3. Piper PJ. Leukotriens: potent mediators of airway constriction. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;76(Suppl 1):43-8.
4. Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, et al. Slow-reacting substances leukotriene C4 and D4, increase the release of mucus from human airway in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:449-51.
5. Dahlen S-E, Björck J, Hedqvist P, et al. Leukotriens promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post-capillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3887-91.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, et al. Leukotriene E4 causes granulocyte infiltration into asthmatic airway. *Lancet* 1993;341:989-90.
7. Wang CG, Du T, Xu LJ, et al. Role of leukotriene D in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1994;148:413-7.
8. Hay DWP. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111(Suppl):35S-45S.
9. Israel E. Leukotriene inhibitors. In *Asthma*, Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ eds. Lippincott-Raven Publishers, USA, Vol 2, 1997.
10. Smith LJ, Geller S, Ebright L, et al. Inhibition of leukotriene D4-induced broncho constriction in normal subjects by the oral leukotriene receptor antagonist ICI 204,219. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:988-92.
11. Smith LJ, Glass M, Miller CJ. Effect of oral doses of accolate (zafirlukast) on leukotriene D4-induced bronchoconstriction in patients with asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A378.
12. Smith LJ, Glass M, Minkwitz MC. Inhibition leukotriene D4-induced broncho constriction in subjects with asthma: a concentration-effect study of ICI 204,219. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:430-6.
13. O'Shaughnessy TC, Georgiou P, Howland K, et al. Effect of pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, on leukotriene D4 (LTD4) challenge in normal volunteers. *Thorax* 1997;52:519-22.
14. Smith LJ, Jorkasky DK, Carr A, et al. Intravenous pranlukast (ultair) inhibits leukotriene D4-induced bronchoconstriction in patients with asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S328.
15. De Lepeleire I, Reiss TF, Rochette F, et al. Montelukast causes prolonged potent leukotriene D4-receptor antagonism in the airways of patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:83-92.
16. Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, et al. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990;323:1736-9.
17. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, et al. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-9.
18. Suguro H, Majima T, Ichimura K, et al. Effect of leukotriene antagonist, pranlukast hydrate, on exercise-induced bronchoconstriction (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A662.
19. 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.
20. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, et al. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:931-5.
21. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, et al. The effects of a5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990;323:1740-4.
22. Leff JA. Leukotriene modifiers as novel therapeutics in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;8(54):184-9.
23. Taylor I, O'Shaughnessy K, Fuller R, et al. Effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist ICI 202.219 on allergen induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991;337:690-4.
24. Diamant Z, Timmers MC, van den Veen H, et al. Effect of oral montelukast (MK-0476), a potent leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses in asthmatic subjects (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A346.
25. Hui KP, Taylor W, et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after challenge in asthmatic patients. *Thorax* 1991;46:184-9.
26. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee DJ, et al. The leukotriene receptor antagonist MK-0679, blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1018-26.
27. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist. SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:957-8.
28. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1447-51.
29. Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991;337:1062-3.
30. Gaddy JN, Margolskee DJ, Bush RK, et al. Bronchodilation with a potent and selective leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:358-63.

31. Spector SL, Smith LJ, Glass M, and Accolate Asthma Trialists Group. The effects of 6 weeks of therapy with ICI 204.219, a leukotriene D4-receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:618-23.
32. Grossman J, Smith LJ, Wilson AM, et al. Long-term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label extension trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(4):361-
33. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild to moderate asthma. *Ann Int Med* 1997;126:177-83.
34. Barnes NJ, Pujet J-C. International Study Group. Pranlukast a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax* 1997;52:523-7.
35. Grossman J, Faiferman I, Dubb JW, et al. Results of the first US double-blind, placebo-controlled multicenter clinical study in asthma with pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist. *J Asthma* 1997;34:321-8.
36. 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. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
37. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, et al. Effect of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:528-34.
38. Israel E, Con J, Dube L, et al. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor in patients with asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;275:931-6.
39. Barnes NC, Lavins BJ, Miller CF, et al. Safety and tolerance of zafirlukast (accolate), a new treatment for asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A663.
40. Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Anonymous. Churg-strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998;114(1):332-4.
41. 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.
42. Kemp JM, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise induced bronchoconstriction in 6-14 year old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424.
43. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1363-71.
44. Vargo DL, Yeh C, Kane CD, Birmingham BK. Effect of zafirlukast on prothrombin time and area under the curve of warfarin (abstract). *Allergy* 1997;52 Suppl.37:184
45. Awni WM, Hussein Z, Granneman GR, et al. Pharmacodynamic and stereoselective pharmacokinetic interactions between zileuton and warfarin in humans. *Clin Pharmacokinet* 1995;29 Suppl. 2:67-76.
46. Granneman GR, Braeckman RA, Locke CS, et al. Effect of zileuton on theophylline pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;29 Suppl. 2:77-83.
47. Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:23-35.
48. Wenzel S, Chervinsky P, Kerwin E, et al. Oral pranlukast (Ultair™) versus inhaled beclomethasone: results of a 12-week trial in patients with asthma (abst). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:203.
49. Nayak AS, Anderson P, Carous BL, et al. Equivalence of adding zafirlukast versus double-dose inhaled corticosteroids in asthmatic patients symptomatic on low dose inhaled corticosteroids (abst). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:233.
50. Virchow J, Hassall SM, Summerton L, et al. Reduction of asthma exacerbations with zafirlukast in patients on inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal* 1997;10 Suppl. 420S Abs 2717.
51. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high dose of inhaled corticosteroids. The Tokyo Joshi Imai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
52. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonucelli CM, et al. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid-naïve patients with severe persistent asthma. *Chest* 1999;115(2):336-42.