

Andrzej SzczeklikII Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

O mocy leków antyleukotrienowych

May the Force be with antileukotriene drugs

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 1–2

W 1979 roku na Kongresie Prostaglandynowym w Waszyngtonie, Bengt Samuelsson przedstawił budowę chemiczną i drogi powstawania leukotrienów. Wskazał też, że wolno działająca substancja anafilaksji (SRS-A, *slow-reacting substance of anaphylaxis*), której ulotny skład starano się rozszyfrować od pół wieku, stanowi mieszaninę leukotrienów [1]. Ogłoszenie odkrycia, na które oczekiwano od kilku miesięcy, wywołało głośny oddźwięk. Następnego dnia *Washington Post* napisał: „Zagadka astmy została wyjaśniona. Jej leczenie przyczynowe, w pełni skuteczne, jest kwestią najbliższych kilku lat”. I choć Samuelsson trzy lata później dostał Nagrodę Nobla, a w leczeniu astmy trwał postęp, to jednak prognozy wpływowego dziennika amerykańskiego nie zostały spełnione.

Leukotrieny okazały się — ponad wszelką wątpliwość — potężnymi mediatorami w wielu reakcjach ustrojowych, odgrywając szczególną rolę w astmie. Aktywność ich można tłumić bądź to hamując ich biosyntezę, bądź też blokując receptory, na które one działają. Dysponujemy lekami obu rodzajów; drugie z nich są popularniejsze i dość szeroko stosowane w astmie. Jednak mimo upływu czasu od wprowadzenia do terapii, rozpiętość poglądów na temat ich skuteczności waha się — od pochwał do krytyki. Odbiciem tego są trzy artykuły publikowane w *Pneumologii i Alergologii Polskiej*, w tym także pióra zasłużonego nestora polskich astmologów — prof. Wacława Droszcza.

Nie jest zamiarem piszącego te słowa rozstrzygać arbitralnie, kto w żywym sporze na temat skuteczności leków antyleukotrienowych ma rację. Warto natomiast zastanowić się nad przyczynami tej rozbieżności poglądów i zapytać: dlaczego omawiane leki pokazują nam Janusową twarz i raz spełniają nasze oczekiwania, a kiedy indziej nie.

Popularne leki antyleukotrienowe, do których w naszym kraju zaliczają się montelukast i zafirlukast, łączą się z receptorami CysLT₁ i blokują tym samym dostęp do nich leukotrienom cysteinylowym. Receptory te mieszczą się głównie na komórkach mięśni gładkich oskrzeli, makrofagach śródmiąższowych płuc i komórkach śledziony. Obok nich, obecne są drugie receptory, CysLT₂ [2]; wykazują one wysoką ekspresję w sercu, nadnerczach i centralnym systemie nerwowym. Wiedza nasza na ich temat jest jeszcze bardzo skąpa. Podejrzewa się też istnienie trzeciego typu receptora (GPR17), a ponadto heterodimerów CysLT₁-CysLT₂ [3]. Tak więc w terapii działamy tylko na jeden receptor, wykazujący predykcję do oskrzeli, a o innych wiemy niewiele i nie dysponujemy żadnymi związkami chemicznymi, nie mówiąc już o lekach, które by na nie działały.

Czy różnice genetyczne mogłyby tłumaczyć różną odpowiedź na leki antyleukotrienowe? Przypuszczalnie tak. Uwaga badaczy skupia się na polimorfizmie regionu promotorowego syntazy LTC₄ — kluczowego enzymu w biosyntezie leukotrienów. Polimorfizm ten, odkryty przez Sanaka i wsp. [4], zdaje się mieć znaczenie funkcjonalne i jego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik, II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ, ul. Skawińska 8, 31–066 KrakówPraca wpłynęła do Redakcji: 18.11.2009 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077

rzadszy wariant alleliczny C w kilku już ogłoszonych pracach [5] kojarzy się z lepszą odpowiedzią terapeutyczną niż wariant A. Pojedyncze doniesienia [6] wskazują też na możliwość asocjacji innych polimorfizmów genetycznych z odpowiedzią na leki blokujące CysLT₁. Otwiera to pole działania dla farmakogenetyki. Badania te, interesujące z poznawczego punktu widzenia, nie znalazły jeszcze szerszych zastosowań klinicznych.

Czy fenotyp astmy może decydować o odpowiedzi terapeutycznej? Oczywistym kandydatem wydaje się astma aspirynowa, którą wszak cechuje nadmierna produkcja leukotrienów cysteinilowych. Nasze badania nie potwierdziły jednak tego przypuszczenia [7]. Chorzy na astmę aspirynową odpowiadają na leczenie inhibitorami receptorów CysLT₁ ani lepiej ani gorzej niż astmatycy tolerujący aspirynę, choć nosiciele allelu C regionu promotorowego syntazy LTC₄, podobnie jak w innych typach astmy, reagują szczególnie korzystnie na leczenie montelukastem [8].

Osobną, nieporównanie rzadziej stosowaną grupę leków stanowią inhibitory biosyntezy leukotrienów. Hamują one nie tylko powstawanie leukotrienów cysteinilowych, lecz także leukotrienu B₄, działając na wczesnym etapie przemian kwasu arachidonowego. Jedyny lek z tej grupy, niedostępny w Polsce, to Zileuton (Zyflo). Nie zyskał on szerszego uznania ze względu na kiepską farmakokinetykę, bowiem krótko utrzymuje się we krwi, wymaga co najmniej 4-krotnego podawania na dobę w odstępach co 6 godzin (w ubiegłym roku wprowadzono postać o przedłużonym działaniu, stosowaną dwa razy na dobę). Hamuje on biosyntezę leukotrienów, sądząc po stężeniu LTE₄ w moczu, tylko o 35% [9, 10]. Czy to dość? Czy nie trzeba więcej? Nie znamy odpowiedzi na te pytania. A przecież w tłumieniu biosyntezy leukotrienów drzemią wielkie perspektywy. Zileuton prowadzi do poprawy klinicznej astmy, przeciwdziała skutecznie zapaleniu zatok, jakie jej często towarzyszy i leczy też rzadko występujące zapalenie mięśnia sercowego, wywołane w astmie wysokimi stężeniami leukotrienów [9–12]. Kto wie, czy właśnie kardio-genne działanie Zileutonu i leków pokrewnych nie okaże się w niedalekiej przyszłości najciekawsze. Wskazują na to wyniki już dość licznych prac eksperymentalnych [13] i inicjowane prace kliniczne. Zahamowanie biosyntezy leukotrienów u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową prowadzi do korzystnych zmian rytmu serca [11].

Podwyższone stężenia LTE₄ w moczu przed zabiegiem angioplastyki naczyń wieńcowych są dobrym prognostykiem niekorzystnych incydentów sercowych [14]. Rozpoczęto już badania kliniczne II i III fazy z użyciem nowych inhibitorów biosyntezy leukotrienów w prewencji wtórnej zawału serca i udaru mózgu [15].

Molekuły antyleukotrienowe stosunkowo niedawno zostały wprowadzone do terapii. Są one bezsprzecznie niedoskonałe i wiemy o nich jeszcze zbyt mało. A przecież to leki nadzwyczaj interesujące. „Moc jest z nimi” — jakby powiedział Obi-Wan Kenobi z „Gwiezdných wojen”. Naszym zadaniem będzie tę moc z nich wydobyć.

Piśmiennictwo

1. Samuelsson B. The discovery of the leukotrienes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: S2–6.
2. Hui Y., Funk C.D. Cysteinyl leukotriene receptors. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 1549–1557.
3. Ciana P., Fumagalli M., Trincavelli M.L., Verderio C. The orphan receptor GPR17 identified as a new dual uracil nucleotides/cysteinyl-leukotrienes receptor. *EMBO J.* 2006; 25: 4615–4627.
4. Sanak M., Simon H.U., Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600.
5. Szczeklik A., Nizankowska-Mogilnicka E., Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. W: Adkinson N.F., Busse W.W., Bochner B.S., Holgate S.T., Simons F.E.R. (red.). *Middleton's Allergy*. Wyd. 7. Simons & Lemanske, Mosby Elsevier 2009; 1227–1243.
6. Park H.E., Kim S.H., Sampson A. i wsp. The HLA-DPB1*0301 marker might predict the requirement for leukotriene receptor antagonist in patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 688–689.
7. Szczeklik A., Mastalerz L., Nizankowska E. i wsp. Montelukast for persistent asthma. *Lancet* 2001; 358: 1456–1457.
8. Mastalerz L., Nizankowska E., Sanak M. i wsp. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 949–955.
9. Dahlen B., Nizankowska E., Szczeklik A. i wsp. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1187–1194.
10. O'Connor B.J., Lofdahl C.G., Balter M., Szczeklik A., Boulet L.P., Cairns C.B. Zileuton added to low-dose inhaled beclomethasone for the treatment of moderate to severe persistent asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 1088–1096.
11. Sanak M., Dropiński J., Sokołowska B., Faber J., Rzeszutko M., Szczeklik A. Pharmacological inhibition of leukotriene biosynthesis: effects on the heart conductance. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010, w druku.
12. Szczeklik A., Nizankowska E., Mastalerz L., Bochenek G. Myocardial ischemia possibly mediated by cysteinyl leukotrienes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 572–573.
13. Jawien J., Gajda M., Wołkow P., Zurańska J., Olszanecki R., Korbut R. The effect of montelukast on atherogenesis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 633–639.
14. Rzeszutko M., Kaczmarek P., Nowakowski T. i wsp. Percutaneous coronary intervention is associated with overproduction of cysteinyl leukotrienes. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (supl.): 227.
15. Hlawaty H., Jacob M.P., Louedec L. i wsp. Leukotriene receptor antagonism and the prevention of extracellular matrix degradation during atherosclerosis and in-stent stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 518–524.