

Rola leukotrienów w rozwoju choroby wieńcowej i nowe perspektywy terapii

The role of leucotrienes in coronary artery disease and new therapy perspectives

Barbara Sokołowska, Edyta Stodólkiewicz, Andrzej Szczeklik

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

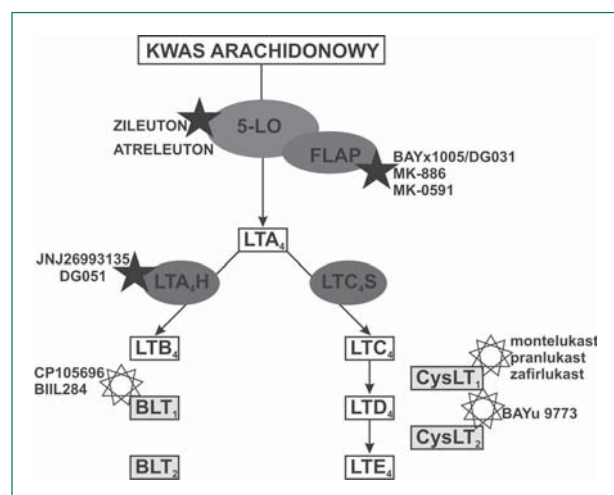
WSTĘP

Współczesna koncepcja miażdżycy stanowi niejako powrót do pochodzącej sprzed ponad 150 lat teorii Virchowa, akcentując na nowo rolę zapalenia w procesie aterosklerozy [1]. Miażdżycza jest dziś definiowana jako przewlekła choroba zapalna tętnic, cechująca się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczynia, obecnością nacieków leukocytarnych, gromadzeniem lipidów i włóknieniem [1]. Wyniki badań eksperymentalnych i obserwacje kliniczne wskazują, że leukotrieny (LTs), jako silne mediatory prozapalne, odgrywają nie tylko kluczową rolę w etiopatogenezie astmy oskrzelowej [2], ale uczestniczą także w powstawaniu, progresji i destabilizacji blaszek miażdżycowych [3–5]. Ponadto w ścianach miażdżycowo zmienionych tętnic są obecne wszystkie niezbędne do syntezy LTs białka i enzymy oraz ich receptory [4], a stopień ekspresji tych enzymów koreluje z zaawansowaniem choroby [6]. Ostatnie obserwacje z użyciem preparatów przeciwleukotrienowych w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego wydają się obiecujące i budzą uzasadnione nadzieje na zastosowanie tej grupy leków w praktyce klinicznej, także w terapii choroby wieńcowej [7–9].

HISTORIA ODKRYCIA I SYNTEZA LEUKOTRIENÓW

Leukotrieny są pochodnymi 20-węglowego, wielonienasyconego kwasu tłuszczowego — kwasu arachidonowego i powstają z fosfolipidów błonowych na szlaku 5-lipoksygenazy (5-LO) (ryc. 1) [5]. Badania, które doprowadziły do ich odkrycia, zajęły pół wieku i miały niezwykłą historię. W 1939 r. Australijczyk Charles Kellaway wyruszył statkiem z Melbourne do Londynu na stypendium i zabrał w drogę próbkę z jadem kobry. W Anglii wstrzykiwał jad węża do izolowanych płuc świnki morskiej i odkrył, że powoduje on

uwalnianie substancji silnie kurczącej oskrzela. Ta sama substancja pojawiała się w płucach podczas wstrząsu anafilaktycznego i w napadach astmy. Nazwano ją *slow-reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A). Uchwycenie jej okazało się prawie niemożliwe. Znikała w sekundach. Zastawiano na nią



Rycina 1. Schemat syntezy leukotrienów z uwzględnieniem miejsc działania wybranych leków i eksperymentalnych preparatów przeciwleukotrienowych; 5-LO — 5-lipoksygenaza; FLAP — białko aktywujące 5-lipoksygenazę; LTA₄H — hydrolaza leukotrienu A₄; LTC₄S — syntaza leukotrienu C₄; BLT₁ — receptor dla LTB₄ typu 1; BLT₂ — receptor dla LTB₄ typu 2; CysLT₁ — receptor cysteinyłowy typu 1; CysLT₂ — receptor cysteinyłowy typu 2; LTA₄ — leukotrien A₄; LTB₄ — leukotrien B₄; LTC₄ — leukotrien C₄; LTD₄ — leukotrien D₄; LTE₄ — leukotrien E₄; ★ — inhibitory szlaku syntezy LTs; ☼ — inhibitory receptorów LTs

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, tel: +48 12 430 52 66, faks: +48 12 430 52 03, e-mail: mmszczek@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła: 28.01.2011 r. Zaakceptowana do druku: 02.06.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

przeróżne pułapki chemiczne. Sztuka udała się w końcu Bengt Samuelssonowi i jego kolegom ze Sztokholmu, którzy określili strukturę chemiczną tych związków i zaproponowali ich nazwę [10, 11]. Wywodzi się ona od leukocytów, z których zostały po raz pierwszy wyizolowane, oraz od trzech sprzężonych wiązań podwójnych obecnych w łańcuchu węglowym. Bengt Samuelsson za to odkrycie otrzymał w 1982 r. Nagrodę Nobla [12]. Główne źródło LTs stanowią krwinki białe, ale spore ich ilości są produkowane dodatkowo w zmienionych zapalnie tkankach przez komórki niemające pełnego zestawu enzymów koniecznych do samodzielnej ich syntezy, m.in. komórki śródbłonna naczyń, płytki krwi i komórki mięśni gładkich, a odbywa się to na drodze tzw. syntezy przezkomórkowej [5]. Leukotrieny dzieli się na cysteinylowe, czyli mające cysteinę w swojej strukturze (należą tu LTC₄, LTD₄, LTE₄), oraz „nie-cysteinylowe” — reprezentowane przez LTB₄ [5]. Leukotrieny nie podlegają magazynowaniu w ziarnistościach wewnątrzkomórkowych, lecz za każdym razem, w chwili aktywacji komórki, są syntetyzowane *de novo* z fosfolipidów błon komórkowych [13]. Najbardziej stabilnym produktem przemian leukotrienów cysteinylowych jest LTE₄ [14]. Jest on wydalany m.in. z moczem, w którym oznaczanie jego stężenia stało się powszechnie uznaną metodą oceny syntezy leukotrienów w ustroju [15, 16]; jego pomiar daje wskazówkę o aktywacji szlaku 5-lipoksygenazy *in vivo* [17].

RECEPTORY LEUKOTRIENOWE

Receptory dla LTs znajdują się na powierzchni błon komórkowych i należą do tzw. grupy receptorów z 7 domenami przezbłonowymi, sprzężonych z białkami G [5]. Leukotrieny mają 2 rodzaje receptorów: dla LTB₄ (BLT₁, BLT₂) oraz dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT₁, CysLT₂ i niedawno odkryty CysLT_E) [18]. Receptory BLT₁ są obecne wyłącznie na komórkach zapalnych, co sprawia, że leukocyty są zarówno ich głównym źródłem, jak i docelowym miejscem działania; podczas gdy BLT₂ są obecne w większości tkanek i narządów [19]. Dystrybucję tkankową i rozmieszczenie receptorów cysteinylowych przedstawiono w tabeli 1. Spośród nich w układzie sercowo-naczyniowym dominują głównie receptory CysLT₂, które są zlokalizowane w komórkach mięśni gładkich i śródbłonna tętnic wieńcowych oraz, w zaskakująco wysokich stężeniach, w kardiomiocytach (głównie prawego przedsionka, lewej komory i koniuszka serca) i komórkach włókien Purkiniego układu przewodzącego serca [20].

LEUKOTRIENY W CHOROBIE NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Od dawna wiadomo, że w patogenezie miażdżycy bardzo ważną rolę odgrywa odczyn zapalny [1, 21]. W miarę rozwoju zapalenia w obrębie blaszki miażdżycowej dochodzi do zwiększonej produkcji leukotrienów. W miażdżycy — od najwcześniejszych etapów jej rozwoju — uczestniczą leukotrien B₄ (LTB₄) i leukotrieny cysteinylowe [5]. W ścianach

Tabela 1. Dystrybucja i ekspresja receptorów cysteinylowych CysLT₁ i CysLT₂ w tkankach

| Tkanka | Stopień ekspresji | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| | CysLT ₁ | CysLT ₂ |
| Płuca: | | |
| Mięśniówka gładka oskrzeli | ++ | + |
| Makrofagi śródmiąższowe | ++ | ++ |
| Leukocyty krwi obwodowej: | | |
| Eozynofile | ++ | ++ |
| Monocyty/makrofagi | + | + |
| Neutrofile | ± | + |
| Limfocyty B | + | ? |
| Limfocyty T | ± | + |
| Komórki prekursorowe CD 34+ | + | ? |
| Mastocyty | + | ? |
| Śledziona | ++ | ++ |
| Serce i tętnice wieńcowe | | ++ |
| Mózg | | ++ |
| Nadnercza | ? | ++ |

CysLT₁ — receptor cysteinylowy typu 1, CysLT₂ — receptor cysteinylowy typu 2; (++) wysoka ekspresja; (+) niska ekspresja; (±) ekspresja kwestionowana; (?) jeszcze nie zbadano

miażdżycowo zmienionych tętnic są obecne wszystkie niezbędne do syntezy LTs białka i enzymy oraz ich receptory, a stężenie 5-LO i hydrolazy LTA₄ koreluje z zaawansowaniem i niestabilnością blaszek miażdżycowych [22], a także z częstością ostrych incydentów wieńcowych [23]. Leukotrien B₄ poprzez receptor BLT₁ działa przede wszystkim silnie chemotaktycznie na neutrofile i monocyty [24], uczestniczy w rekrutacji komórek piankowatych w ścianie tętnic [25] i hiperplazji intymy [26], stymuluje uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz reaktywnych form tlenu przez neutrofile, wzmacnia adhezję krążących neutrofilów do ścian naczyń, wzmacnia i przedłuża reakcję zapalną [24]. Leukotrieny B₄ zwiększają także ekspresję i aktywację metaloproteinaz (MMP-2 i MMP-3), degradujących macierz pozakomórkową w ścianach tętnic wieńcowych, co stanowi jeden z mechanizmów niestabilności blaszek miażdżycowych, a także restenozy po implantacji stentów [27, 28]. Z kolei leukotrieny cysteinylowe (LTC₄ i LTD₄), poprzez receptory CysLT₁ i CysLT₂, zwiększają przepuszczalność naczyń, wzmacniają zainicjowany już wcześniej przez LTB₄ napływ leukocytów do ścian tętnic, sprzyjają powstawaniu zakrzepów i niekorzystnemu zjawisku remodelingu naczyń [5]. Ponadto poprzez receptor CysLT₂ dodatkowo silnie kurczą naczynia wieńcowe, prowadząc do spadku przepływu wieńcowego i obniżenia kurczliwości mięśnia sercowego [29]. Skurcz naczyń jest najsilniejszy w segmentach tętnic wieńcowych zmienionych przez proces miażdżycowy [29].

Zwiększenie produkcji leukotrienów obserwowano w trakcie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, zarówno u zwie-

rząt doświadczalnych, jak i u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [30–32]. Podwyższone wydalanie LTE_4 z moczem ma miejsce u pacjentów z zawałem serca i niestabilną dławicą piersiową [33, 34], a także u osób chorych na stabilną dławicę piersiową w trakcie angioplastyki, co jest powodowane najpewniej mechanicznym uszkodzeniem blaszek miażdżycowych [35]. Zauważono, że u osób z wyjściowo podwyższonymi stężeniami LTE_4 w moczu (przed interwencją wewnątrzwieńcową) częściej dochodzi do niekorzystnych zdarzeń sercowych (zawał, wstrząs, konieczność ponownej rewaskularyzacji) w trakcie dalszej obserwacji [34]. W ostrych zespołach wieńcowych, w tym niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od sposobu leczenia, tj. farmakologicznie czy inwazyjnie), obserwowano przedłużoną, nawet do kilku miesięcy, aktywację szlaku 5-LO [33, 34]. Natomiast wzbudzenie szlaku 5-lipoksygenazy po interwencji wewnątrznacyniowej u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest krótkotrwałe (do kilku godzin) i podwyższone stężenia LTE_4 w moczu wracają do wartości zbliżonych do wyjściowych już w 24. godzinie po zabiegu [35]. Zwiększone wydalanie LTE_4 stwierdzono również po zabiegach kardiochirurgicznych o typie pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) [36]. Cysteinyłowe LTs prawdopodobnie uczestniczą także w etiopatogenezie tętniaków aorty brzusznej, w których ścianach wykazano zwiększoną ekspresję 5-LO, FLAP i syntazy LTC_4 [37].

W rozwoju miażdżycy nie bez znaczenia jest także genetyczne uwarunkowanie syntezy leukotrienów. Wykazano związek występowania udaru mózgu i zawału serca w populacjach Europy, Japonii i Ameryki z określonymi allelami genów dla FLAP oraz hydrolazy LTA_4 , warunkującymi zwiększoną produkcję LTB_4 [38–40]. U 28 (6%) osób uczestniczących w badaniu *Los Angeles Atherosclerosis Study*, będących nosicielami 2 zmutowanych alleli w obrębie regionu promotorowego genu 5-lipoksygenazy, stwierdzono istotne pogrubienie kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych i 2-krotnie wyższe stężenia białka C-reaktywnego w porównaniu z nosicielami allelu prawidłowego [41]. U kobiet polimorfizm genetyczny regionu promotorowego syntazy LTC_4 , polegający na zamianie adenozyliny na cytozynę, opisany po raz pierwszy przez Sanaka i wsp. [42], wiąże się z większym odsetkiem zwapnień w tętnicach wieńcowych i wyższym wskaźnikiem intima-media w tętnicach szyjnych [43]. Ponadto pewnym wariantom genetycznym białka aktywującego 5-lipoksygenazę towarzyszy częstsze występowanie restenozy w stentach po zabiegach angioplastyki tętnic wieńcowych [28, 44].

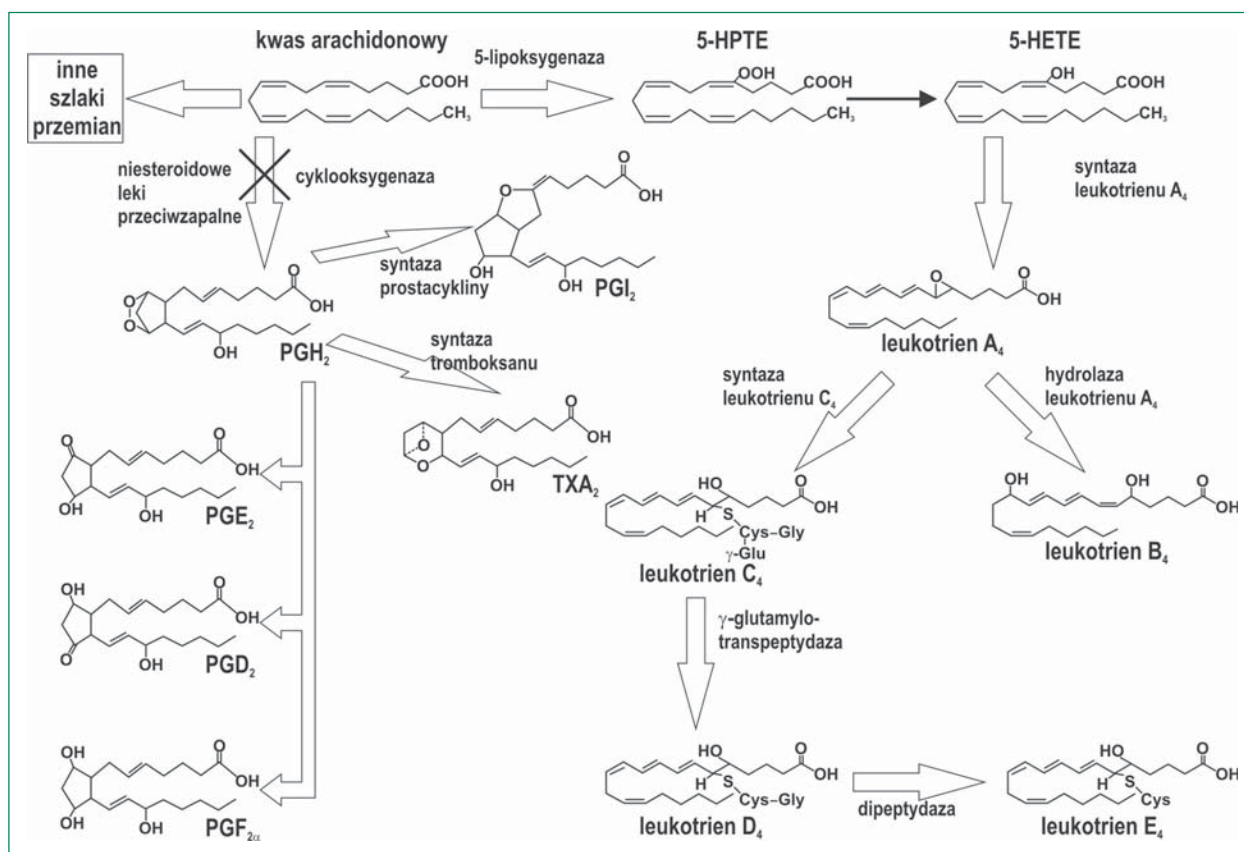
NOWE PERSPEKTYWY LECZENIA CHOROBY WIEŃCOWEJ

Leki przeciwleukotrienowe (w tym związki eksperymentalne) można podzielić ze względu na sposób ich działania na 5 podstawowych grup: inhibitory 5-lipoksygenazy, inhibitory białka FLAP, inhibitory hydrolazy leukotrienu A_4 , antagoniści receptorów cysteinyłowych i antagoniści receptorów dla LTB_4 (ryc. 2) [7]. Związkami, które znalazły zastosowanie kliniczne, są: inhibitor

5-LO — zileuton — oraz antagoniści receptorów $CysLT_1$ (np. montelukast, zafirlukast). Preparaty te stosuje się w leczeniu astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa, a od kilku lat — eksperymentalnie — w badaniach klinicznych w chorobie niedokrwienną serca [18]. Zalety tych leków to bezpieczny profil działania, dobra tolerancja przez chorych i rzadkie działania niepożądane [5]. Inhibitory 5-LO i białka FLAP, działając na tym samym początkowym poziomie szlaku syntezy LTs, hamują produkcję zarówno LTB_4 , jak i $CysLTs$. Wśród inhibitorów receptorów $CysLTs$ wyróżnia się blokery receptora $CysLT_1$ i mieszanych antagonistów $CysLT_1/CysLT_2$ (BAYu9773). Dotychczas nie uzyskano selektywnego inhibitora $CysLT_2$, co stanowi podstawowe ograniczenie badań nad jego funkcją (ryc. 2).

W wielu badaniach dowiedziono istotnej roli leukotrienów w etiopatogenezie choroby wieńcowej i zidentyfikowano szlak 5-LO jako przyszły potencjalny cel terapeutyczny w tym schorzeniu [8]. Wyniki badań eksperymentalnych ostatnich lat dotyczące działania preparatów przeciwleukotrienowych w chorobach układu sercowo-naczyniowego są obiecujące i budzą uzasadnione nadzieje na ich zastosowanie w praktyce klinicznej [8]. Korzystne, przeciwutleniające działanie preparatów przeciwleukotrienowych wykazywano, stosując zarówno inhibitory syntezy leukotrienów, jak i antagoniści receptorów leukotrienowych [24]. W 4-tygodniowym pilotażowym badaniu obejmującym pacjentów po zawale serca z potwierdzoną obecnością jednego z wariantów genów białka FLAP, warunkującego zwiększoną syntezę LTs, leczonych inhibitorem białka aktywującego 5-lipoksygenazę (FLAP) (DG031), uzyskano znaczącą redukcję stężenia białka C-reaktywnego, amyloidu A, mieloperoksydazy i rozpuszczalnej formy ICAM-1 [45]. Blokowanie syntezy LTs preparatami MK-886 i BAYx1005 (inhibitory FLAP) hamowało proces powstawania blaszek miażdżycowych u myszy pozbawionych genów dla apolipoproteiny E oraz receptora dla LDL [46]. Podobnie, zastosowanie inhibitora receptora $CysLT_1$ — montelukastu — w tym samym modelu zwierzęcym powodowało podobny, choć słabiej wyrażony, efekt kliniczny [47]. Analogiczne leczenie inhibitorem receptorów LTB_4 wyraźnie hamowało progresję miażdżycy w modelu mysim [48]. Istotne zwolnienie tego procesu zaobserwowano także u myszy pozbawionych receptorów dla LTB_4 typu BLT1, ale tylko w ciągu pierwszych 8 tygodni żywienia pokarmami wysoce ateroskleroogennymi; w dalszej obserwacji różnice w zaawansowaniu procesu miażdżycowego w porównaniu z grupą kontrolną ulegały zatarciu [49]. Zjawisko to tłumaczy się obecnością na makrofagach również receptorów BLT2, które aktywowane przez LTB_4 najprawdopodobniej także uczestniczą w tworzeniu blaszek miażdżycowych [49].

Pierwsze badania kliniczne (II i III fazy) dostarczyły obiecujących wyników. Użyto w nich wspomnianego wyżej preparatu DG031 (veliflapon, BAYx1005 — jeden z inhibitorów FLAP) i DG051 (inhibitor hydrolazy A_4) w chorobie wieńcowej, w prewencji wtórnej zawału serca i udaru mózgu [5]. Wyniki ostatniego badania II fazy z VIA-2291 (atreleuton —



Rycina 2. Drogi przemian kwasu arachidonowego na szlakach cyklooksygenazy i 5-lipoksygenazy; PGH_2 — prostaglandyna H_2 ; PGE_2 — prostaglandyna E_2 ; PGD_2 — prostaglandyna D_2 ; $\text{PGF}_{2\alpha}$ — prostaglandyna $\text{F}_{2\alpha}$; PGI_2 — prostacyklina; TXA_2 — tromboksan A_2 ; 5-HPETE — kwas 5-hydroperoksyekoizatetraenowy, 5-HETE — kwas 5-hydroksyeikoizatetraenowy

inhibitor 5-LO) w ostrych zespołach wieńcowych wskazują, że lek ten silnie hamuje syntezę leukotrienów bezpośrednio po epizodzie ostrego incydentu niedokrwiennego, a w obserwacji odległej istotnie zmniejsza wielkość blaszek miażdżycowych [9]. Z badań autorów niniejszej pracy wynika, że farmakologiczne hamowanie biosyntezy leukotrienów u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, poddawanych interwencji wewnątrzwieńcowej, lub u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków powoduje: zwolnienie średniej dobowej częstotliwości rytmu serca, zwiększenie parametrów zmienności rytmu (u osób z rytmem zatokowym serca) oraz poprawę przewodzenia impulsu elektrycznego przez układ przewodzący podczas interwencji wewnątrzwieńcowych [35, 50]. Wyniki te wskazują na dodatkowy, swoisty wpływ LTs na układ bodźco-przewodzący serca i stanowią wstęp do badań nad znaczeniem i funkcją znajdujących się w nim receptorów CysLT_2 .

PODSUMOWANIE

Przypuszcza się, że leki przeciwleukotrienowe, znane z długiej tradycji bezpiecznego stosowania w terapii astmy oskrzelowej, w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie również w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Wyniki ba-

dań eksperymentalnych z ostatnich lat są obiecujące; niemniej jednak skuteczność leczenia w chorobie wieńcowej nadal pozostaje do ostatecznego udowodnienia. Wyzwaniem dla naukowców i klinicystów staje się obecnie przeniesienie wyników badań eksperymentalnych do praktyki klinicznej i zidentyfikowanie grup pacjentów, którzy odnieśliby bezpośrednią korzyść z zastosowania tych leków.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A, Tendera M eds. Kardiologia. Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 321–328.
2. Peters-Golden M. Expanding roles for leukotrienes in airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008; 8: 367–373.
3. Folco G, Rossoni G, Buccellati C, Berti F, Maclouf J, Sala A. Leukotrienes in cardiovascular diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161 (2 Part 2): S112–S116.
4. Bäck M. Leukotriene signaling in atherosclerosis and ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009; 23: 41–48.
5. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1841–1854.
6. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 1238–1243.
7. Funk CD. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2005; 4: 664–672.

8. Riccioni G, Zanasi A, Vitulano N, Mancini B, D'Orazio N. Leukotrienes in atherosclerosis: new target insights and future therapy perspectives. *Mediators Inflamm*, 2009; 73: 72–82.
9. Tardif JC, L'allier PL, Ibrahim R et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imag*, 2010; 3: 298–307.
10. Holgate S, Dahlen SE eds. SRS-A to leukotrienes: the dawning of a new treatment. Blackwell Science, Oxford and London 1997.
11. Szczeklik A. Katharsis. O uzdrowicielskiej mocy natury i sztuki. Wyd. 1. Wydawnictwo Znak, Kraków 2010.
12. Samuelsson B. The discovery of the leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: S2–S6.
13. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 2001; 294: 1871–1875.
14. Kumlin M, Dahlen SE. Characteristics of formation and further metabolism of leukotrienes in the chopped human lung. *Biochim Biophys Acta*, 1990; 1044: 201–210.
15. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007; 27: 651–664.
16. Sanak M, Bochenek G, Faber J, Plutecka H, Szczeklik A. Elevated urinary leukotriene E excretion in asthma: a comparison of HPLC-mass spectrometry and ELISA. *Allergy*, 2010; 65: 663–664.
17. Kumlin M. Measurements of leukotrienes in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: S102–S106.
18. Poeckel D, Funk CD. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in preclinical models of cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2010; 86: 243–253.
19. Tager AM, Luster AD. BLT1 and BLT2: the leukotriene B(4) receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003; 69: 123–134.
20. Evans JF. Cysteinyl leukotriene receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002; 68–69: 587–597.
21. Sanak M, Plutecka H, Szczeklik W, Piwowarska W, Rostoff P, Szczeklik A. Functional promoter polymorphism of cyclooxygenase-2 modulates the inflammatory response in stable coronary heart disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2010; 120: 82–88.
22. Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103: 8161–8166.
23. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1665–1670.
24. Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: leukotrienes, lipoxins and resolvins. *Clin Chem Lab Med*, 2010; 48: 1063–1073.
25. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Freeman A, Showell HJ. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: 443–449.
26. Bäck M, Bu DX, Bränström R, Sheikine Y, Yan ZQ, Hansson GK. Leukotriene B4 signaling through NF-kappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 17501–17506.
27. Seo KW, Lee SJ, Kim CE et al. Participation of 5-lipoxygenase-derived LTB(4) in 4-hydroxynonenal-enhanced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2010; 208: 56–61.
28. Hlawaty H, Jacob MP, Louedec L et al. Leukotriene receptor antagonism and the prevention of extracellular matrix degradation during atherosclerosis and in-stent stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29: 518–524.
29. Allen S, Dashwood M, Morrison K, Yacoub M. Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*, 1998; 97: 2406–2413.
30. Sampson AP. Leukotrienes in cardiovascular disease. *Clin Exp Allergy Rev*, 2001; 1: 170–174.
31. Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Bochenek G. Myocardial ischemia possibly mediated by cysteinyl leukotrienes. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109: 572–573.
32. De Caterina R, Giannesi D, Lazzerini G et al. Sulfido-peptide leukotrienes in coronary heart disease—relationship with disease instability and myocardial ischaemia. *Eur J Clin Invest*, 2010; 40: 258–272.
33. Carry M, Korley V, Willerson JT, Weigelt L, Ford-Hutchinson AW, Tagari P. Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischaemia. In vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation*, 1992; 85: 230–236.
34. Rzeszutko M, Karczmarek P, Nowakowski T et al. Percutaneous coronary intervention is associated with overproduction of cysteinyl leukotrienes. *Eur Heart J*, 2006; 27 (supl.): 227 (abstract).
35. Sanak M, Dropinski J, Sokolowska B, Faber J, Rzeszutko M, Szczeklik A. Pharmacological inhibition of leukotriene biosynthesis: effects on the heart conductance. *J Physiol Pharmacol*, 2010; 61: 53–58.
36. Allen SP, Sampson AP, Piper PJ, Chester AH, Ohri SK, Yacoub MH. Enhanced excretion of urinary leukotriene E4 in coronary artery disease and after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*, 1993; 4: 899–904.
37. Di Gennaro A, Wågsäter D, Mäyränpää MI et al. Increased expression of leukotriene C4 synthase and predominant formation of cysteinyl-leukotrienes in human abdominal aortic aneurysm. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107: 21093–21097.
38. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*, 2004; 36: 233–239.
39. Kajimoto K, Shioji K, Ishida C et al. Validation of the association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 2005; 69: 1029–1034.
40. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A et al. A variant of gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. *Nat Genet*, 2006; 38: 68–74.
41. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid and atherosclerosis. *N Eng J Med*, 2004; 350: 29–37.
42. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet*, 1997; 350: 1599–1600.
43. Iovannisci DM, Lammer EJ, Steiner L et al. Association between a leukotriene C4 synthase gene promoter polymorphism and coronary artery calcium in young women: the Muscatine Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 394–399.
44. Shah S, Hauser E, Crosslin D et al. ALOX5AP variants are associated with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2008; 201: 148–154.
45. Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadottir A et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 2245–2256.
46. Jawień J. The putative role of leukotrienes in experimental atherogenesis. *Pol Arch Med Wewn*, 2009; 119: 90–93.
47. Jawień 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.
48. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Freeman A, Showell HJ. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: 443–449.
49. Subbarao K, Jala VR, Mathis S et al. Role of leukotriene B4 receptors in the development of atherosclerosis: potential mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 369–375.
50. Sokolowska B, Dropinski J, Rzeszutko M, Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Influence of leukotriene biosynthesis inhibition on heart rate in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2010; 145: 625–626.