

J. Kottakis¹, R. Woods², V. Le Gross³, G. Della Cioppa¹КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОРМОТЕРОЛА ПРИ
ОТСУТСТВИИ ОТВЕТА НА САЛЬМЕТЕРОЛ¹ Novartis Respiratory Research Centre, Horsham, UK;² Novartis Pharma AG Basel, Switzerland;³ Novartis Pharma SA, Rueil Malmaison, France

Сальметерол и формотерол являются избирательными β_2 -агонистами, вызывающими длительную (12 ч) бронходилатацию и широко применяются для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Контролируемые исследования, в которых участвовали больные бронхиальной астмой, свидетельствуют о сходной эффективности этих препаратов [1—3], однако следует помнить об одном принципиальном фармакодинамическом различии между ними: формотерол действует очень быстро, тогда как сальметерол действует медленно. Выраженная бронходилатация наступает уже через 3 мин после ингаляции 12 или 24 мкг формотерола, а для возникновения аналогичного эффекта сальметерола требуется гораздо больше времени [4—6]. Помимо этого важного различия между формотеролом и сальметеролом существуют и другие фармакологические различия, которые могут приводить к различающимся клиническим эффектам.

В настоящей статье приведен обзор данных литературы, говорящих о возможности существования субпопуляции больных бронхиальной астмой, для которой характерно отсутствие ответа на сальметерол, но не на формотерол. Возможные механизмы, лежащие в основе этого различия в ответе на два препарата, обсуждаются в свете их фармакологических различий, различий в равновесном распределении в системе липид — вода, аффинитете связывания и частичном или полном агонизме.

Обзор опубликованной литературы

Первое сообщение, в котором было высказано предположение о существовании пациентов, не отвечающих на сальметерол, но отвечающих на формотерол, представляло собой описание клинического случая, опубликованного в 1994 г. [7], где был описан взрослый мужчина со стероидзависимой бронхиальной астмой, которому вначале назначили формотерол (24 мкг два раза в сутки) в дополнение к применявшемуся по мере надобности салбутамолу, и состояние которого в результате добавления формотерола значительно улучшилось. Позднее этого пациента перевели с формотерола на сальметерол, вследствие чего у него существенно снизились спирометрические показатели и увеличилась потребность в применении салбутамола для купирования симптомов. Для подтверждения этого

наблюдавшегося различия в реакции на два препарата был проведен простой слепой тест, в котором оценивали острую бронходилатацию, вызванную каждым из препаратов. Этот провокационный тест подтвердил первоначальное наблюдение и позволил документально зафиксировать отсутствие дополнительной бронходилатации при введении этому пациенту 5 мг салбутамола через 60 мин после ингаляции двух β_2 -агонистов пролонгированного действия (рис. 1). Тесты были проведены в два разных дня после воздержания от применения ингаляционных бронходилататоров по меньшей мере в течение 12 ч. ОФВ₁ измеряли до и через 15, 30 и 60 мин после ингаляции 100 мкг сальметерола или 24 мкг формотерола. Далее следовала ингаляция 5 мг салбутамола, через 15 мин после которой спирометрию повторяли [7].

Для подтверждения этих данных было проведено двойное слепое переменное исследование с одной дозой, в котором участвовали 15 взрослых больных бронхиальной астмой, леченных ингаляционными кортикостероидами, у которых предположительно имела место неотвечаемость на сальметерол. В этом исследовании сравнивали равноактивные дозы сальметерола (100 мкг) и формотерола (24 мкг) [8]. Оно выявило 2 пациентов, которых можно было считать не отвечающими на сальметерол, но у которых наступала выраженная бронходилатация после ингаляции формотерола. Через 60 мин после ингаляции 100 мкг сальметерола ОФВ₁ увеличился на 1,8 % у одного пациента и уменьшился на 2,1 % у другого пациента, а через

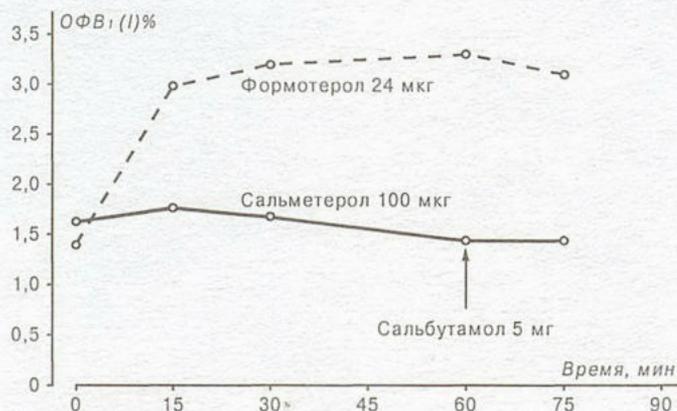


Рис. 1. Простой слепой тест на реакцию на сальметерол и формотерол у пациента, который не отвечал на сальметерол.



Рис. 2. Ответ ОФВ₁ на сальметерол и формотерол у двух пациенток, не реагирующих на сальметерол.

60 мин после ингаляции 24 мкг формотерола этот показатель увеличила на 17,9 и 20,0% соответственно. У обоих пациентов наблюдалось дополнительное небольшое увеличение ОФВ₁ в результате ингаляции тербуталина через 60-минутные интервалы после ингаляции обоих β_2 -агонистов пролонгированного действия.

Позднее в литературе были описаны еще 2 взрослых пациента с бронхиальной астмой, у которых тоже наблюдалось резкое различие клинического ответа на сальметерол и формотерол (рис. 2) [9]. В первом случае речь шла о 60-летней женщине, которая страдала стероидзависимой бронхиальной астмой и у которой возникло обострение астмы после добавления сальметерола в дозе 50 мкг 2 раза в сутки. Во втором случае дважды не удалась попытка добиться улучшения путем добавления сальметерола в дозе 50 мкг 2 раза в сутки у 33-летней пациентки с тяжелой атопической астмой, которая получала ингаляционные кортикостероиды и другие антиастматические препараты. У обеих пациенток сальметерол заменили формотеролом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки, что привело к выраженному облегчению симптомов и улучшению внешнего дыхания. В последующие месяцы у них не возникало потребности в приеме пероральных кортикостероидов. Вследствие резкого улучшения контроля астмы обе пациентки отказались от повторного лечения сальметеролом.

В крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном по переменной схеме, участвовало 108 больных бронхиальной астмой, которых лечили ингаляционными стероидами и сальметеролом в дозе 50 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес. Во время последующей двойной слепой фазы 36 пациентов были признаны не отвечающими на сальметерол на основании суммарных суточных балльных оценок тяжести симптомов и/или применения препарата для купирования симптомов в последние 7 дней лечебного периода. Из этих 36 пациентов у 6 (16%) был получен клинический эффект при лечении в течение 1 мес формотеролом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки; эффек-

тивность формотерола оценивали по тем же самым критериям ответ — отсутствие ответа [10].

Эти публикации свидетельствуют о существовании субпопуляции пациентов, которые не получают пользы от лечения сальметеролом, но хорошо отвечают на формотерол, который резко облегчает их состояние, а также о том, что разные эффекты, наблюдавшиеся в этой небольшой субпопуляции пациентов, каким-то образом связаны с различиями фармакологических свойств сальметерола и формотерола (см. табл. 1).

Фармакологические различия между сальметеролом и формотеролом

Сальметерол и формотерол были получены путем N-аралкильного замещения общего катехоламина и оба препарата имеют длинные гидрофобные боковые цепи [3]. Длительное действие этих препаратов может быть обусловлено их персистенцией в участках, которые отличаются от активного участка препарата, благодаря чему происходит свободная ассоциация и диссоциация с β_2 -рецепторами. Было высказано предположение, что важные различия между формотеролом и сальметеролом в микрокинетике диффузии через плазмалемму играют ключевую роль в сходстве и различии этих препаратов [11].

Формотерол является умеренно липофильным соединением, и поэтому он способен быстро активировать β_2 -рецепторы в водной фазе, вызывая тем самым быстрый клинический эффект. При этом часть его, оставшаяся связанной с липидной мембраной, впоследствии высвобождается и связывается со свободными рецепторами, что и обеспечивает его продолжительное действие. В отличие от формотерола сальметерол обладает сильной липофильностью и большая часть его дозы попадает в липидный бислой, лишь незначительная часть остается свободной и активирует β_2 -рецепторы. Этим можно объяснить медленное начало действия сальметерола и его длительный эффект.

Существует также предположение, что длительное действие сальметерола является результатом того, что он занимает второй локус β_2 -рецепторов, а не следствием неспецифической липофильной интеграции [12]. Связывание с этим экзосайтом приводит к удерживанию сальметерола и обеспечивает многократную стимуляцию рецепторов. Неясно, однако, обладает ли формотерол таким же молекулярным механизмом и действительно ли взаимодействие с экзосайтом может быть связано с липофильной природой боковой цепи сальметерола [12]. Другие генетически обусловленные различия в свойствах β_2 -рецепторов также могли бы играть важную роль в неответственности некоторых пациентов на сальметерол.

Формотерол и сальметерол отличаются не только скоростью начала действия; так, исследования *in vitro* показали, что формотерол обладает большим аффинитетом к β_2 -рецепторам, более сильным действием и гораздо большей активностью, чем сальметерол [11]. Проведенные недавно исследования очень убедительно продемонстрировали, что сальметерол действует *in vivo* в бронхах человека как частичный β_2 -агонист,

Пациенты, отвечающие на формотерол, но не на сальметерол

Автор	Тип исследования	Краткая история лечения	Число респондеров на формотерол/нереспондеров на сальметерол
<i>Ulnik</i> [7]	Описание случая	Исходный ОФВ ₁ 1,7 л; 45 % от прогнозируемого; отсутствие ответа на ИКС (БМД 1 мг 2 раза в сутки); заменен салбутамолом 8 мг 2 раза в сутки перорально — ответа нет; добавлен Ф по 24 мкг 2 раза в сутки — выраженное увеличение ОФВ ₁ ; перевели с Ф на С по 100 мкг 2 раза в сутки — снижение ОФВ ₁ ; замена С на Ф привела к выраженному улучшению	1 пациент
<i>Bartuschka</i> [8]	Рандомизированное двойное слепое исследование по переменной схеме	15 пациентов, получавших поддерживающую терапию ИКС, проверили на <10% увеличение ОФВ ₁ в ответ на С; у 2 пациентов (на флутиказоне 1000 мкг в сутки или будесониде 800 мкг в сутки исходный ОФВ ₁ около 1,5 л, 50,4 и 32,6% от прогнозируемой величины соответственно) ОФВ ₁ изменился < 2% в ответ на 100 мкг С по двойной слепой схеме и увеличился > 17% через 60 мин после 24 мкг Ф по той же схеме	2/2 пациента
<i>Norpen</i> [9]	Описание случаев	А. ОФВ ₁ 1,84 л, 83% от прогнозируемого; в анамнезе терапия большими дозами ингаляционных + пероральных стероидов; С по 50 мкг 2 раза в сутки привел к непродолжительному улучшению, а затем к ухудшению легочной функции; перевод на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки привел к выраженному улучшению ОФВ ₁ , ПСВ и контроля симптомов Б. ОФВ ₁ 1,06 л, 34% от прогнозируемого; плохой контроль на фоне повторных краткосрочных курсов пероральных стероидов + С 50 мкг 2 раза в сутки + фенотерол 200 мкг по мере надобности; замена С на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки привела к выраженному улучшению, стабилен 8 мес, минимальное использование фенотерола для купирования симптомов и отсутствие потребности в пероральных стероидах	2 пациента
<i>Bousquet</i> [10]	Рандомизированное двойное слепое исследование по переменной схеме	У 109 пациентов с умеренной или тяжелой астмой (ОФВ ₁ 60% от прогнозируемого) на ИКС (стабильная доза) плохой контроль симптомов и/или частое использование препарата для купирования симптомов; 36 не отвечали на С по 40 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес; 6 из 36 ответили на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки увеличением ОФВ ₁ и ПСВ, а также снижением балльных оценок тяжести симптомов и уменьшением использования препарата для купирования симптомов	6/36 пациентов

Примечание. БМД — беклометазона дипропионат; Ф — формотерол; ИКС — ингаляционные кортикостероиды; С — сальметерол.

тогда как формотерол в аналогичных условиях ведет себя как полный β_2 -агонист [13]. Эти различия в фармакологической активности двух препаратов могут иметь отношение к выявленным различиям клинической эффективности и заслуживают дополнительного изучения.

Наконец, следует отметить, что исследование, проведенное на предварительно суженных бронхах человека,

показало, что именно сальметерола, а не формотерол препятствует релаксации, вызываемой β_2 -агонистами короткого действия *in vitro* [14]. Проведенное недавно клиническое исследование с участием 28 больных бронхиальной астмой показало, что сальметерол, но не формотерол слегка уменьшает бронхолитический эффект высоких доз β_2 -агониста короткого действия фенотерола, однако клиническая значимость этих

различий еще не установлена, особенно при острой тяжелой бронхиальной астме.

Обсуждение

В настоящее время данные о разном ответе на сальметерол и формотерол субпопуляции больных бронхиальной астмой довольно ограничены. В литературе опубликованы не связанные друг с другом три описания случаев, в которых речь идет о пациентах, не отвечавших на сальметерол, но ответивших на формотерол. Помимо этого были проведены два экспериментальных исследования с целью получения хорошо контролируемых клинических данных в подтверждение упомянутых наблюдений. Эти исследования выявили еще 8 таких пациентов. Структура этих исследований была одинаковой, т.е. сначала выявляли пациентов, которые не давали ответа на сальметерол, а затем смотрели как они ответят на формотерол. Насколько нам известно, до сих пор не было ни одного сообщения о пациенте, который бы отвечал на сальметерол, но не отвечал на формотерол. Не исключено, что такое "обратное" явление, т.е. ответ на сальметерол и отсутствие ответа на формотерол, удастся обнаружить в будущем. В этом контексте правильно спланированные будущие исследования должны быть направлены на систематическую идентификацию пациентов, не отвечающих на формотерол, у которых затем необходимо будет определить ответ на сальметерол.

Соглашаясь, на основании имеющихся данных, с существованием субпопуляции больных бронхиальной астмой, характеризующихся резко отличающейся реакцией на сальметерол и формотерол, необходимо сформулировать предположение о механизме, лежащем в основе этих различий, и провести специальные исследования с целью проверки такой гипотезы. Совершенно ясно, что такой механизм должен иметь отношение к фармакологическому различию между этими двумя препаратами, а также к индивидуальным особенностям реакции конкретных пациентов на эти препараты. С другой стороны, необходимо учитывать различия, касающиеся того, как пациенты пользуются ингаляторами. Субоптимальное использование ингаляторов и/или различия в соблюдении режима терапии можно не принимать во внимание. Проанализированные нами статьи показывают, что эти аспекты не имели серьезного отношения к методологии исследований, а детальное изучение описанных случаев позволяет исключить из рассмотрения степень соблюдения режима терапии и трудности пользования ингаляторами. Сложнее не принимать во внимание различия в доставке препаратов в легкие, обусловленные технико-физическими характеристиками разных ингаляторов и лекарственных форм препаратов, и этот аспект вполне может играть определенную роль в различной реакции пациентов на сальметерол и формотерол.

С фармакологической точки зрения гипотеза об экзосайте, предложенная для объяснения длительной бронходилатации после ингаляции сальметерола, может также подходить для объяснения отсутствия клинического ответа на этот препарат у некоторых паци-

ентов, а именно генетически обусловленным отсутствием у таких пациентов экзосайта сальметерола, что и делает их нереспондерами на сальметерол, но не нарушает их ответ на формотерол [9].

Альтернативным объяснением отсутствия ответа может быть быстрое угнетение активности β_2 -рецепторов у лиц, имеющих общий специфический полиморфизм таких рецепторов [16], тогда как феномен полного или частичного агонизма/антагонизма мог бы объяснить отсутствие ответа на сальметерол у пациента, описанного *Ulrik* и *Kok-Jensen* [7]. Следует отметить, однако, что в случае быстрого угнетения активности рецепторов возникающее отсутствие ответа должно было бы повлиять на эффективность обоих препаратов, а не только сальметерола.

Отсутствие эффекта сальметерола, описанное *Ulrik* [7] и *Bartuschka* [8], касается бронхолитического ответа, тогда как в публикациях *Noppen* и *Bousquet* [9,10] оно относится к контролю бронхиальной астмы, которую оценивали по изменению тяжести симптомов, использованию препарата для купирования симптомов и легочной функции во время длительного применения. Улучшения показателей контроля астмы в настоящее время четко документированы при добавлении к кортикостероидной антиастматической терапии как формотерола, так и сальметерола [17—19]. В этом контексте все современные клинические данные свидетельствуют о синергичном эффекте β_2 -агонистов и кортикостероидов и о сходном ответе на формотерол и сальметерол при добавлении любого из этих препаратов к кортикостероиду. Если, однако, учитывать современную опубликованную информацию о взаимодействиях кортикостероидов и β_2 -агонистов на молекулярном уровне, то необходимо рассмотреть еще две гипотезы, которые пытаются объяснить различия в клиническом ответе на сальметерол и формотерол.

Hancox [20], *Taylor* и *Hancox* [21] проанализировали потенциал позитивного и негативного действия между кортикостероидами и β_2 -агонистами. Действительно, экспериментальное доказательство потенциала позитивного взаимодействия относится к способности формсколина, который повышает уровни циклического АМФ, имитируя активацию β_2 -рецепторов, увеличивать число глюкокортикоидных рецепторов в клетках гепатомы крыс, а также усилить выработку индуцированного дексаметазоном нейротензина в клетках гипоталамуса крыс [22]. В этом контексте полный агонист, такой как формотерол, должен был бы, согласно гипотезе, обладать большей, чем частичный агонист, способностью усиливать эффекты кортикостероидов. С другой стороны, в клетках крыс *in vitro* было обнаружено ингибирующее действие между глюкокортикоидными рецепторами и транскрипционным фактором *CREB* (*cyclic AMP response element binding protein*), которое активируется β -агонистами; это дает основание предполагать, что β_2 -агонисты ингибируют противовоспалительную активность кортикостероидов [23]. В попытке пролить свет на это наблюдение *in vitro* было высказано предположение, что в основе отсутствия клинического взаимодействия между β_2 -агонистами и

кортикостероидами может лежать угнетение активности β_2 -рецепторов или их способности активировать *CREB*. До настоящего времени не установлена клиническая значимость этого наблюдения *in vitro*, на самом деле клинически доказанный синергизм между кортикостероидами и β_2 -агонистами противоречит этому наблюдению.

З а к л ю ч е н и е

Современные клинические наблюдения дают основание предполагать, что существует субпопуляция больных бронхиальной астмой, которые получают выраженную клиническую пользу от ингаляции β_2 -агониста пролонгированного действия формотерола, но не получают никакой пользы от ингаляции β_2 -агониста пролонгированного действия сальметерола. Необходимо провести дополнительные эксперименты на животных, клинические и эпидемиологические исследования, так как этот феномен, хотя и не очень частый, может иметь важное клиническое значение у чувствительных пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Campbell L.M., Anderson J., Paraschchak M.R. et al. A comparison of the efficacy of long-acting β_2 -agonists: formoterol via Turbuhaler and salmeterol via pressurized metered dose inhaler or Accuhaler, in mild to moderate asthmatics. *Force Research Group. Respir. Med.* 1999; 93: 236—244.
2. Vervloet D., Ekstrom T., Pela R. et al. A 6-month comparison between formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease. *Ibid.* 1998; 92: 836—842.
3. Redington A.E., Rees P.J. Long-acting inhaled β_2 -agonists in the management of asthma: recent advances and current recommendations. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52(7): 482—486.
4. Wallin A., Sandstorm T., Rosenhall L., Melander B. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993; 48: 611—614.
5. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A.M. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1684—1688.
6. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Ibid.* 1997; 10: 2484—2489.
7. Ulrik C.S., Kok-Jensen A. Different bronchodilating effect of salmeterol and formoterol in an adult asthmatic. *Ibid.* 1994; 7: 1003—1005.
8. Bartuschka B., Querfjert H., Ortlund C. et al. Formoterol Turbuhaler shows bronchodilating efficacy in patients not responding to salmeterol diskus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3): A190.
9. Noppen M., Vincken W. Bronchodilating effect of formoterol but not of salmeterol in two asthmatic patients. *Respiration* 2000; 67 (1): 112—113.
10. Bousquet J., Meziane H., Le Gros V., Bourdeux J. Efficacite du formoterol chez des asthmatiques equilibres de facon non optimale par le salmeterol. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18 (1): S31.
11. Andersen G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of antagonism, and mechanism of long duration of a highly potent and-selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145—2160.
12. Green S.A., Spasoff A.P., Coleman R.A. et al. Sustained activation of a G-protein-coupled receptor via anchored agonist binding. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (39): 24029—24036.
13. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 244—249.
14. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-acting β_2 -adrenoceptor agonists interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 583—588.
15. Van Veen A., Weller F.R., Wierenga E.A. et al. Regular use of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists attenuates the bronchoprotective efficacy of short-acting β_2 -adrenoceptor agonists in asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 485P—499P.
16. Hancox R.J., Sears M.R., Taylor D.R. Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor and the response to long term β_2 -agonist therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 589—593.
17. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1405—1411.
18. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 627—632.
19. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen&Hanburys UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219—224.
20. Hancox R.J., Stevens D.A., Adcock A.M. et al. Effects of inhaled β -agonist and corticosteroid treatment on nuclear transcription factors in bronchial mucosa in asthma. *Thorax* 1999; 54: 488—492.
21. Taylor D.R., Hancox R.J. Interactions between corticosteroids and β -agonists. *Ibid.* 2000; 55: 596—602.
22. Scarceriaux V., Pelaprat D., Forgez P. et al. Effects of dexamethasone and forskolin on neurotensin production in rat hypothalamic cultures. *Endocrinology* 1995; 136: 2554—2560.
23. Peters M.J., Adcock I.M., Brown C.R. et al. β -adrenoceptor agonists interfere with glucocorticoid receptor DNA binding in rat lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 289: 275—281.

Поступила 31.10.01