

Формотерол восстанавливает чувствительность к кортикостероидам при хроническом обструктивном заболевании легких за счет торможения фосфоинозитид-3-киназы

Пациенты с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) проявляют слабую чувствительность к кортикостероидам, что связано с оксидативным стрессом. Данное исследование [Rossios C. et al.] показывает, что β_2 -агонист длительного действия формотерол способен восстанавливать чувствительность к кортикостероидам в условиях оксидативного стресса путем ингибирования фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

Чувствительность к кортикостероидам, таким как дексаметазон, будесонид, флутиказона пропионат, определяли по показателю их полумаксимальной концентрации IC₅₀, необходимой для стимуляции синтеза интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли α (TNF α) в моноцитах и клетках U937, подверженных действию перекиси водорода (ПВ), и в мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК) пациентов с ХОЗЛ и тяжелой формой бронхиальной астмы (БА). МНПК пациентов с тяжелой формой БА и ХОЗЛ были менее чувствительны к дексаметазону по сравнению с теми, что были взяты у здоровых людей.

В ходе исследования были использованы два агониста β_2 -адренорецепторов: формотерол и сальметерол. При ХОЗЛ только формотерол показал положительный результат в восстановлении чувствительности к дексаметазону. Несмотря на то, что воздействие ПВ снизило

стероид-чувствительность клеток U937, формотерол восстановил восприимчивость к будесониду и флутиказону пропионату, при этом эффект от сальметрола был намного слабее. Кроме того, в то время как формотерол частично подавлял вызванное ПВ фосфорилирование фосфоинозитид-3-киназы- δ (PI3K δ), сальметерол такого эффекта не оказывал. ПВ также снижает спровоцированный сальметролом синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках U937, но значительно не влияет на положительный результат действия формотерола. Предотвратить снижение эффективности сальметрола в результате воздействия ПВ удалось с помощью предварительного применения ингибитора PI3K – LY294002 и IC87114 – ингибитора PI3K δ .

Можно сделать вывод, что **формотерол в отличие от сальметерола восстанавливает вызванную оксидативным стрессом кортикостероидную нечувствительность и стимулирует продуцирование цАМФ путем ингибирования PI3K δ . Комбинированная терапия ХОЗЛ, состоящая из кортикостероидов и формотерола, будет более эффективной, чем с использованием кортикостероидов и сальметерола.**

Br. J. Pharmacol. – 2012, Jan. – P. 1476–5381.