

BETA-2-AGONISTER ALLTJÄMT VÄRDEFULLA

Tolerans påverkar inte den bronkdilaterande effekten

Beta-2-agonisters effektivitet vid behandling av reversibel bronkkonstriktion har inte ifrågasatts, men risker har diskuterats under de 30 år som medlen varit en hörnsten i behandlingen av obstruktiv lungsjukdom, i synnerhet astma. Diskussionen har fått nytt bränsle sedan de långverkande β_2 -agonisterna för inhalationsbruk (salmeterol och formoterol) introducerades. Sedan man upptäckte att tolerans kan utvecklas har man befarat att kontinuerlig stimulering av β_2 -receptorer skulle leda till minskat eller till och med uteblivet svar på behandlingen. Denna toleransutveckling sker dock i olika utsträckning i olika vävnader; i luftvägarna påverkas inte den bronkdilaterande effekten, men den skyddande effekten mot bronkkonstringerande stimuli minskar i viss mån på grund av toleransutveckling.

Biologiska effekter av extrakt från binjurar påvisades i slutet av 1800-talet, och senare studier ledde fram till att man definierade en grupp syntetiska aminer som hade adrenalinlika effekter och som benämndes sympatomimetika [1]. Vidare undersökningar av katekolaminers biologiska effekter ledde fram till ännu ett klassiskt arbete i vilket de adrenerga receptorerna indelades i två typer, de som i första hand förmedlar excitatorisk respons, α -receptorer, och de som företrädesvis förmedlar inhibitorisk respons, β -receptorer [2].

I ett arbete från 1967 studerades ett flertal sympatomimetiska aminer, vilket resulterade i en uppdelning av de β -

adrenerga svaren i två typer. Man fann att effekter på fettväv (lipolys) och hjärta (inotrop effekt) liksom effekter på bronker (relaxation) och kärl (relaxation) väl korrelerade till varandra. Där emot fann man dålig korrelation mellan bronk-/kärl effekter och effekter på fettväv/hjärta [3]. Receptorerna i hjärta och fettväv benämndes β_1 -receptorer och de i bronker och kärl β_2 -receptorer. En väsentlig skillnad mellan de båda β -receptortyperna är att β_1 -receptorerna i stor utsträckning är innervade och stimuleras av transmittorsubstansen noradrenalin, i första hand via sympatisk aktivering. Beta-2-receptorer förekommer på de flesta celltyper och stimuleras fysiologiskt i första hand av cirkulerande adrenalin. En tredje typ av β -receptor har påvisats i ett flertal vävnader, framförallt i fettväv. Denna β_3 -receptor förefaller inte förekomma i human lungvävnad (för översikt och referenser se Lipworth [4]).

Beta-2-receptorers uppbyggnad och funktion

Den humana β_2 -receptorn består av ett 413 aminosyror långt protein som är beläget i cellmembranet. Aminosyrasekvensen passerar cellmembranet sju gånger, och de avsnitt som utgör själva cellmembranpassagen består av 20–25 aminosyror som var och en är uppbyggd som en α -helix. Den N-terminala delen är belägen extracellulärt och den C-terminala delen i cytoplasman, och proteinet uppvisar tre extracellulära och tre intracellulära slingor (Figur 1). Denna principiella receptoruppbyggnad återfinns hos många andra receptorer, bl a hos β_1 -receptorer, α -receptorer, acetylkolin-, adenosin- och takykininreceptorer. Även luktreceptorer och rodopsin i ögat har denna principiella uppbyggnad. De olika typerna av β -receptorer har olika uppbyggnad, och det föreligger 54 procents homologi mellan humana β_1 - och β_2 -receptorer och cirka 50 procents homologi mellan β_3 - och β_2 -receptorer.

Den extracellulära delen av receptorn är betydelselös för bindning till agonisten. Denna bindning sker i de hydrofoba, transmembranösa, sekvenserna av receptorn, närmare bestämt det



SERIE

Läkemedelsmekanismer

Tidigare artiklar i serien »Läkemedelsmekanismer» har publicerats i Läkartidningen 19/97, 26–27/97, 36/97, 38/97 och 39/97.

tredje, femte och sjätte avsnittet [5]. Det är inte exakt samma receptoravsnitt som binder agonister och antagonister. Vid bindning av en agonist till β_2 -receptorn sker en koppling till ett i cellväggen beläget protein, ett så kallat G-protein. Namnet G-protein kommer av att proteinet aktiveras av guanosintrifosfat (GTP). Utnyttjandet av ett G-protein för signaltransduktion är vanligt för cellmembranbundna receptorer, och β_2 -receptorn delar denna egenskap med cirka 80 procent av alla hormon- och neurotransmittorreceptorer.

Den tredje cytoplasmatiske aminosyrasekvensen synes speciellt viktig för koppling mellan β_2 -receptor och G-protein [6]. Interaktion mellan β_2 -receptor och G-protein i närvaro av GTP leder till aktivering av ett enzym, adenylylcyclas, som katalyserar bildningen av cykliskt adenosinmonofosfat (cykliskt AMP) från adenosintrifosfat (ATP). Cykliskt AMP är en så kallad andra budbärare (second messenger) som förmedlar den signal som nått cellen via en första budbärare, dvs agonisten, vidare in i cellen. Cykliskt AMP aktiverar protein-kinas A (PKA), som fosforylerar ett flertal intracellulära proteiner i den glatta muskulaturen. PKA utövar en mångfald effekter i den glatta muskulaturen. Således leder aktivering av PKA till minskad hydrolys av inositolfosfat (andra budbärare bl a i det kolinerga systemet), ökad jontransport över cellmembranet (vilket leder till minskad intracellulär kalcium- och ökad kaliumkoncentration) samt minskad fosforylering av lätta myosinkedjor.

Stimulering av β_2 -receptorer leder,

Författare

KJELL LARSSON

docent, arbetsmedicinska enheten,
Arbetslivsinstitutet, Solna.

förutom till aktivering av adenylylcyklasklas, till aktivering av kalciumberoende kaliumkanaler, s k maxi-K-kanaler (för referenser se Small och medarbetare [7]). Effekter på kaliumkanaler iaktas vid lägre agonistkoncentrationer än de som krävs för adenylylcyklasaktivering. Kaliumkanalaktivering medieras direkt via G-proteinet och indirekt via cykliskt AMP-beroende PKA-effekter [7]. Effekten på maxi-K-kanaler är sannolikt viktig för den glattmuskelrelaxerande effekten av β_2 -agonister, och det är visat att den bronkmuskelrelaxerande effekten av β_2 -stimulerande farmaka kan hämmas genom specifik kaliumkanalblockad [8].

Reglering av β_2 -receptorn

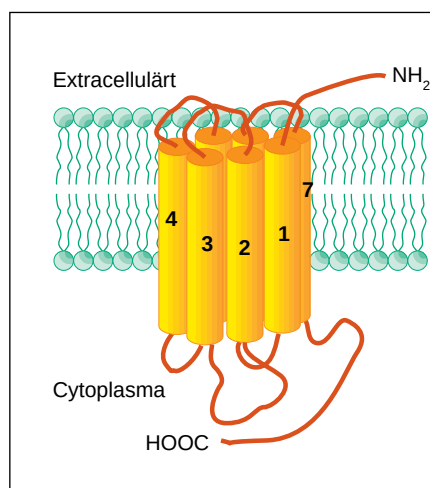
Stimulering av β_2 -receptorer leder till minskat biologiskt svar på vidare stimulering. Benämningar på detta fenomen varierar: i litteraturen påträffas sådana som takyfyaxi, toleransutveckling, desensibilisering och nedreglering. Dessa benämningar är inte helt synonyma men det finns inga generella överenskommer vad gäller terminologin.

Beta-2-receptorfunktion kan bedömas funktionellt in vitro genom bestämning av cykliskt AMP-ackumulation vid stimulering med β_2 -agonister. Efter β_2 -receptorstimulering kan man påvisa att bildningen av cykliskt AMP minskar. Med hjälp av radioligandbindningsteknik (där bindningsställen på membranbundna receptorer kvantifieras) kan man visa att detta är kopplat till ett minskat antal β_2 -receptorer på de undersökta cellerna. Då agonist och receptor binds till varandra inträder nästan momentant en fosforylering av receptorproteinet genom inverkan av β -adrenoceptorkinas, β ARK [9]. Denna fosforylering leder till att kopplingen mellan receptor och G-protein försämras (uncoupling). Om β_2 -receptorstimuleringen fortsätter, internaliseras β_2 -receptorn i cellmembranet och görs på detta sätt otillgänglig för vidare stimulering. Man har i bindningsstudier visat att receptoruttrycket på cellytan minskar [10].

Långvarig stimulering av β_2 -receptorn kan påverka också receptorbildningen. I första hand tycks detta ske genom en destabilisering av mRNA för β_2 -receptorproteinet, men kraftig receptorstimulering tycks även kunna leda till direkt effekt på transkriptionen [11] (Figur 2). Hur de olika adaptationsfenomen som kan visas i in vitro-försök och djurmodeller översätts till en in vivo-situation och effekter av astmabehandling med β_2 -agonister är ännu ofullständigt utrett.

Effekter av β_2 -agonister

Beta-2-agonisterna har ett flertal effekter på olika celler och vävnader trots



Figur 1. Beta-2-receptor bestående av en aminosyrakedja som passerar cellmembranet sju gånger (α -helices åskådliggjorda med numererade cylindrar) med tre intra- och tre extracellulära slingor. Den N-terminala delen är belägen extracellulärt och den C-terminala delen intracellulärt. Agonisten binds till det tredje, femte och sjätte transmembranösa avsnittet. Kopplingen till G-protein sker via den tredje intracellulära slingan (mellan femte och sjätte transmembranösa passagen). Modifierad efter Anderson [82].

att det inte finns några belägg för att β_2 -receptorn ser olika ut på olika lokaler. Detta gör det svårt att utvärdera vilken klinisk betydelse en effekt på en viss målcell har vid behandling av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Glatt luftvägsmuskulatur. Det finns rikligt med β -receptorer i hela luftvägsträdet, från trakea ända ut i alveolerna. Den glatta muskulaturens β -receptorer är hos människa nästan uteslutande av β_2 -subtyp. Man har inte påvisat förekomst av β_1 -receptorer i den glatta bronkialmuskulaturen. Detta är inte förvånande eftersom β_1 -receptorn förekommer postjunctionellt i anslutning till sympatiska nerver och human glatt bronkialmuskulatur inte har någon sympatisk innervation [12, 13]. I luftvägarnas submukösa körtlar och på alveolär nivå har man påvisat förekomst av β_1 -receptorer hos människa [14].

Den viktigaste effekten av β_2 -agonister vid behandling av luftvägsobstruktion torde vara relaxation av den glatta bronkialmuskulaturen. Denna muskulatur har i humana luftvägar rikligt med β_2 -receptorer från trakea ända ut i terminala bronkioler [14, 15]. Beta-2-agonister är funktionella antagonister, vilket innebär att den glatta muskulaturen relaxeras oavsett hur kontraktionen uppstått. Luftvägarnas glatta muskulatur uppvisar rikligt med mRNA för β_2 -receptorn i förhållande till receptortätheten [16]. Detta innebär sannolikt en snabb omsättning av β_2 -receptorer i den humana glatta bronkialmuskulaturen, vilket kan vara orsaken till att man inte finner toleransutveckling vad gäller den bronkdilaterande effekten av β_2 -agonister vid kontinuerlig behandling med dessa läkemedel.

Nerver. Genom stimulering av prejunctionella β_2 -receptorer på kolinerga ganglier och postganglionära nerver hämmas bronkmuskelkontraktion ut-

löst via kolinerg stimulering. Djurexperimentellt har man visat att kolinerg neurotransmission hämmas vid stimulering med β_2 -agonister [17]. Det finns idag anledning att tro att β_2 -agonister hämmar kolinerg neurotransmission på prejunctionell nivå i luftvägar även hos människa [18]. Det finns även djurexperimentella fynd som tyder på att stimulering av β_2 -receptorer interagerar med neuropeptidfrisättning från sensoriska nerver [19]. Relevansen av detta fynd hos människa är okänd.

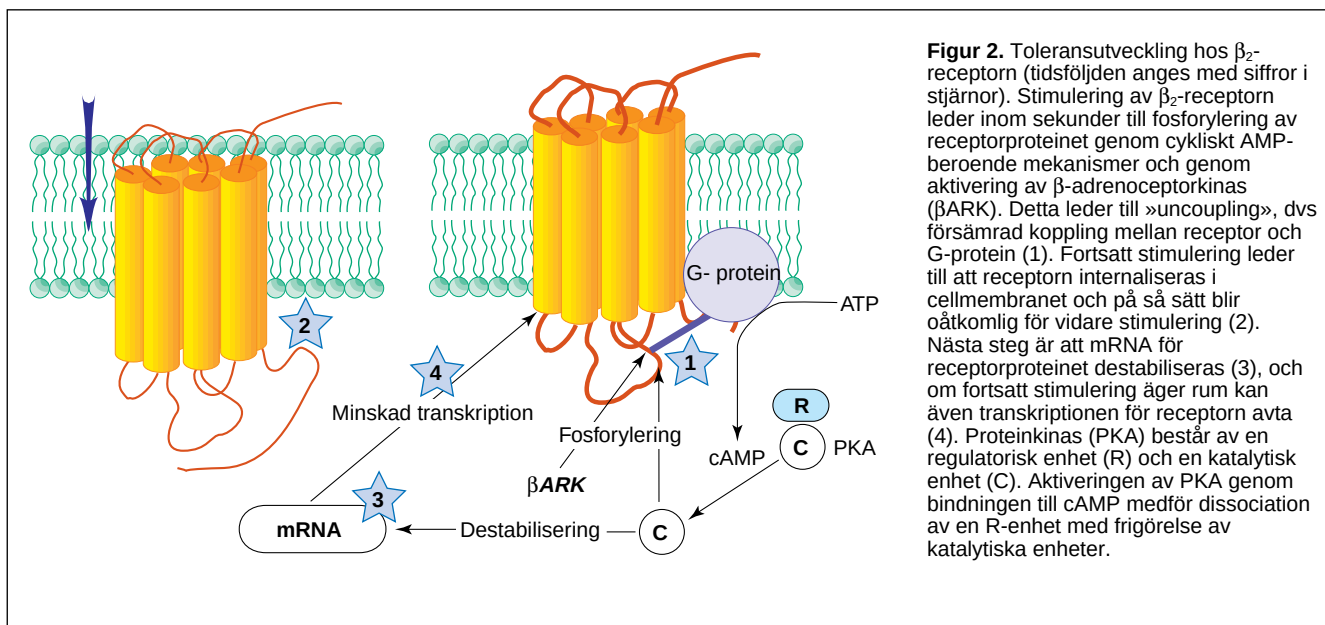
Betydelsen av cirkulerande, endogent frisatt adrenalin för reglering av bronktonus via nervösa mekanismer eller genom direkt effekt på den glatta muskulaturen har diskuterats. Endogent frisatt adrenalin är sannolikt av liten betydelse för reglering av bronktonus, och det torde vara helt klart att endogent adrenalin inte är en motregulator till akut bronkkonstriktion [20] eller försämrast astmakontroll [21].

Inflammatoriska celler. Inflammatoriska celler, såsom mastceller, granulocyter och makrofager, har β_2 -receptorer. Redan på 1960-talet visades att adrenalin hämmar frisättning av av histamin från marsvinslunga [22] vilket i senare studier visades bero på stimulering av mastcellernas β_2 -receptorer [23]. Beta-2-receptorstimulering hämmar tromboxanfrisättning från eosinofila granulocyter [24]. Neutrofila granulocyter har β_2 -receptorer och stimulering leder till minskad mediatorfrisättning [25]. Den funktionella betydelsen av β_2 -receptorer på alveolära makrofager är inte känd. Både T- och B-lymfocyter uttrycker β_2 -receptorer vars funktionella betydelse är ofullständigt belyst. Det finns data som tyder på att höjning av cykliskt AMP hämmar bildning av interleukin-2 i T-celler [26], men betydelsen av detta fynd är oklar.

Man kan alltså konstatera att β_2 -agonister utövar ett flertal effekter på in-

ANNONS

ANNONS



Figur 2. Toleransutveckling hos β_2 -receptorn (tidsföljden anges med siffror i stjärnor). Stimulering av β_2 -receptorn leder inom sekunder till fosforylering av receptorproteinet genom cykiskt AMP-beroende mekanismer och genom aktivering av β -adrenoceptorkinas (β ARK). Detta leder till »uncoupling», dvs försämrad koppling mellan receptor och G-protein (1). Fortsatt stimulering leder till att receptorn internaliseras i cellmembranet och på så sätt blir oåtkomlig för vidare stimulering (2). Nästa steg är att mRNA för receptorproteinet destabiliseras (3), och om fortsatt stimulering äger rum kan även transkriptionen för receptorn avta (4). Proteinkinas (PKA) består av en regulatorisk enhet (R) och en katalytisk enhet (C). Aktiveringen av PKA genom bindningen till cAMP medför dissociation av en R-enhet med frigörelse av katalytiska enheter.

flammariska celler men att den kliniska betydelsen av detta inte är utredd. Det finns vissa fynd som talar för att hämningen av mediatorfrisättning kan ha klinisk betydelse. Koncentrationen av histamin och neutrofil kemotaktisk faktor i blod i samband med en bronkialprovokation med ett allergen synes vara lägre efter behandling med en β_2 -agonist än efter placebobehandling [27]. Vidare förefaller β_2 -agonister ha bättre effekt på bronkkonstriktion inducerad av adenosin än av metakolin [28]. Adenosin verkar på mastceller genom att stimulera mediatorfrisättning, och det tycks som om effekten av adenosin är känsligare för terapiinducerad nedreglering än effekten av metakolin [28]. Å andra sidan iaktas snabb toleransutveckling i alla dessa celltyper, vilket talar för att den kliniska betydelsen av β_2 -receptorstimulering vad gäller dessa celltyper är liten vid behandling av astma.

Man har observerat vissa in vitro-effekter på inflammatoriska parametrar av de långverkande β_2 -agonisterna formoterol och salmeterol, effekter som inte iakttagits för kortverkande β_2 -agonister. Man har därför postulerat att de långverkande β_2 -agonisterna skulle ha »anti-inflammatoriska» effekter utöver dem som iaktas generellt för alla β_2 -agonister. Kemotaxi för granulocyter har i vissa system kunnat hämmas av salmeterol och formoterol, men inte av salbutamol, trots att effekten inhiberas av betablockad [29]. I något fall har effekter av de långverkande β_2 -agonisterna på inflammatoriska celler inte varit möjliga att blockera med β -blockerare, vilket gör det möjligt att icke β -medierade effekter kan förekomma [30].

Sammanfattningsvis kan sägas att

det idag inte finns konklusiva resultat som talar för att olika β_2 -agonister skulle ha olika effekt på den inflammatoriska reaktionen vid astma.

Endotel och cellmigration. Vid den inflammatoriska reaktionen i samband med astma sker ett vaskulärt plasmaläckage i postkapillära venoler. Denna reaktion innebär att plasma läcker ut i luftvägsväggens vävnad och ut i luftvägslumen. I försök med marsvin har det visats att detta plasmaläckage hämmas av β_2 -agonister [31, 32]. Det är troligt att effekten kan iaktas även hos människa men detta har inte entydigt visats.

Djurexperimentellt är det visat att β_2 -agonister hämmar invandring av eosinofila och neutrofila granulocyter till lungorna [33]. Orsaken till denna effekt är oklar. Man har spekulerat om att påverkan på cellinvandringen är sekundär till effekten på kärlendotel [33].

Luftvägsepitel. Luftvägarnas epitelceller är rikligt försedda med β_2 -receptorer (för referenser se Morrison och medarbetare [34]). Beta-2-receptorstimulering leder till ökad kloridsekretion och därmed till vattentransport ut från epitelcellerna (för referenser se Nijkamp och medarbetare [35]). Det förefaller således troligt att β_2 -receptorstimulering kan påverka egenskaper hos luftvägarnas periciliära vätskeskikt.

Beta-2-agonister stimulerar mukociliär transport hos friska försökspersoner [36]. Denna effekt tycks i första hand uppstå genom stimulering av ciliernas slagfrekvens [37]. Beta-2-receptorstimulering stimulerar även transport av vatten ut i luftvägslumen, vilket i sig ytterligare stimulerar cilieaktiviteten

[38]. Hos astmatiker är den β_2 -medierade stimuleringen av mukociliär transport betydligt svagare [39], och den kliniska betydelsen av β_2 -receptorstimulering vad gäller mukociliär transport vid obstruktiv lungsjukdom är oklar.

I djurförsök har man påvisat ett samspel mellan luftvägsepitelet och den glatta bronkialmuskulaturen. Detta samspel involverar epitelets β_2 -receptorer, och det krävs ett intakt epitel för maximal β_2 -medierad bronkmuskelrelaxerande respons. Det förefaller troligt att β_2 -receptorstimulering leder till frisättning av en epitelial faktor som medverkar till den glatta muskelrelaxationen (för referenser se Morrison och medarbetare [34]). Betydelsen av detta hos människa är inte utredd.

Hjärta och kärl. Patienter som behandlas med β_2 -agonister känner inte sällan »hjärtklappning», vilket oftast upplevs som att hjärtat slår både snabbare och »hårdare». Den subjektiva upplevelsen av hjärtklappning är således inte enkelt relaterad till hjärtfrekvensen. Effekten på hjärtat är betingad dels reflexogent (β_2 -medierad vasodilatation), dels av en direkt stimulering av kardiella β_2 -receptorer (cirka 30 procent av hjärtats β -receptorer är av β_2 -typ). Vid sidan av ren β_2 -stimulering kan de kardiella effekterna även förklaras av bristande β_2 -selektivitet hos preparaten och därav följande stimulering av kardiella β_1 -receptorer. Detta gäller speciellt vid hög dosering.

Av och till har frågan om β -agonisternas arytmiframkallande egenskaper diskuterats. En eventuell arytmogent effekt har även diskuterats mot bakgrund av β_2 -agonisternas effekt på plasmakaliumkoncentrationen (se nedan). Betareceptorstimulering har i

djurexperimentella studier framkallat asystoli [40]. Det finns data som talar för att det möjligen kan föreligga en ökad risk för ventrikulära arytmier vid behandling av hypoxisk astma med oselektiva β -agonister [41]. Det finns dock inga belägg för att behandling med β_2 -selektiva agonister framkallar arytmier.

Stimulering av β_2 -receptorer leder till vasodilatation och trycksänkning i lungkretsloppet [42]. Denna effekt tycks försvinna efter några dagars behandling och synes därför vara av liten eller ingen betydelse vid kronisk β -agonistbehandling av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Hos patienter med obstruktiv lungsjukdom och lätt hypoxi kan behandling med β_2 -agonister leda till accentuerad hypoxi [43, 44]. Orsaken är troligen att stimulering av lungkärlets β_2 -receptorer slår ut den hypoxiska vaskokonstriktionen, vilket medför ökad genomblödning av dåligt ventilerade lungavsnitt. Detta kan ha betydelse vid hög dosering av β_2 -agonister vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom i samband med ökande symtom. Vid behandling av akut astma ges alltid oxygen varför frågan om β_2 -agonisternas hypoxiinducerande effekt oftast är irrelevant. Eventuellt kan fenomenet vara av betydelse vid kontinuerlig behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Det är emellertid inte klarlagt i vilken utsträckning tolerans utvecklas i fråga om den hypoxiinducerande effekten.

Glykogenolys. Stimulering av β_2 -receptorer i skelettmuskulatur leder till nedbrytning av glykogen, vilket resulterar i en förhöjning av blodglukoskoncentrationen. Även om den glykogenolytiska effekten i levern huvudsakligen förmedlas via stimulering av α -receptorer spelar stimulering av β_2 -receptorer en viss roll [45]. Blodglukoshalten kan förhöjas upp till 1 mmol/l efter inhalation av 5 mg salbutamol hos friska försökspersoner [46], men hos astmatiker har man inte påvisat samma grad av blodglukosökning [47].

Vid akut astma påverkas inte blodglukoshalten påtagligt, men vid β_2 -receptorstimulering i lugnt skede hos samma patienter iaktogs en förhöjning av blodglukoskoncentrationen [48]. Den glykogenolytiska effekten minskar på grund av toleransutveckling [49-51], vilket torde förklara skillnaden i blodglukosrespons hos astmatiker i lugnt skede och vid akuta besvär då en tids behandling med β_2 -agonister i praktiken alltid ägt rum. Till följd av ökad glykogenolys med bildning och nedbrytning av glukos ökar även lak-

tatkoncentrationen i blod vid β_2 -receptorstimulering [51].

Insulinfrisättning och lipolys. Intravenös infusion av en β_2 -agonist höjer insulinkoncentrationen i blod [52]. Stimulering av insulinfrisättning kompenserar i viss mån förhöjningen av blodglukosnivån, och β_2 -receptorstimulering kan hos diabetiker ge en mer markant ökning av blodglukoshalt och ketonbildning än hos icke-diabetiker [53]. Det är således motiverat att iaktta viss försiktighet och noggrann kontroll vid behandling med β_2 -agonister hos diabetiker.

Triglycerider bryts ned till fria fettsyror och glycerol via stimulering av fettvävens β -receptorer. Detta sker i första hand genom stimulering av β_1 -receptorer, men även β_2 -receptorstimulering har betydelse i detta avseende [54]. Den lipolytiska effekten av β_2 -agonister synes vara kraftigare hos diabetiker, hos vilka fria fettsyror och glycerol i plasma ökar mer, än hos icke-diabetiker [55]. Kontinuerlig terapi med β_2 -agonister leder till toleransutveckling vad gäller den lipolytiska effekten [51].

Elektrolyter. Behandling med β_2 -agonister leder till sänkning av plasmakaliumkoncentrationen beroende på aktivering av Na-K-ATPas (natrium-kalium-pumpen) vilket gör att kalium pumpas in i cellen från extracellulära rummet [56]. Den uppkomna hypokalemin innebär således inte en kaliumförlust utan en omfördelning av kalium mellan det intra- och det extracellulära rummet. Både parenteral tillförsel och inhalation av β_2 -agonister leder till sänkning av plasmakalium [47, 57]. Möjligen föreligger skillnad mellan olika β -agonister. Det förefaller som om fenoterol har kraftigare effekt på plasmakalium än salbutamol [58, 59].

Den kliniska konsekvensen av denna omfördelning av kalium är oklar. Det finns inget som talar för att omfördelning av kalium har samma arytmogena effekt som kan iaktas vid direkta kaliumförluster, t ex vid diuretikaterapi. Det finns heller inga fynd som talar för att den β_2 -medierade effekten på serumkalium ökar risken för mortalitet eller för allvarliga biverkningar. Koncentrationen av kalium i plasma varierar kraftigt under fysiologiska betingelser hos friska individer. Plasmanivåer kan öka med 4 mmol/l under hårt arbete och sjunka till nivåer under normalt efter arbete [60]. Tolerans utvecklas i fråga om den hypokalemiska effekten, vilket ytterligare talar emot att fenomenet är kliniskt betydelsefullt [49].

Beta-2-receptorstimulering kan sänka plasmakoncentrationer av kalcium, magnesium och fosfat [61]. Fynden i

dess avseenden är inte helt entydiga, och den eventuella kliniska betydelsen av dessa elektrolytförändringar är inte klarlagd.

Skelettmuskulatur. Den vanligaste biverkningen vid behandling med β_2 -agonister är tremor. Tremor uppstår genom stimulering av skelettmuskulaturens β_2 -receptorer och är en förstärkning av den »fysiologiska tremorn» i skelettmuskulaturen [62]. Denna fysiologiska tremor, som bidrar till att upprätthålla muskeltonus, uppfattas normalt inte.

Tremor uppträder främst initialt vid peroral eller parenteral behandling men kan även iaktas vid inhalation av β_2 -stimulerare, speciellt i höga doser. I de flesta fall utvecklas tolerans i fråga om denna β_2 -receptormedierade skelettmuskeleffekt varför biverkningen oftast inte utgör något problem. Hos speciellt känsliga individer kan dock tremor vara ett problem vid kontinuerlig terapi eller vid tillfällig »vid behovs-medicinering».

Kraftig stimulering av skelettmuskulaturens β_2 -receptorer leder till tillväxt av muskulaturen. Detta fenomen har blivit föremål för intresse i ett mycket stort antal studier. Man har i djurexperimentella undersökningar påvisat en ökad proteinsyntes [63, 64] och ökad protein-fett-ratio [65] efter tillförsel av β_2 -agonister i höga doser. Det finns anledning misstänka att det föreligger en skillnad mellan olika β -agonister, och den kraftigaste anabola effekten tycks utövas av klenbuterol (inte registrerat i Sverige). I de flesta studier har den tillväxststimulerande effekten på skelettmuskulatur kunnat hämmas av β -receptorantagonister, vilket talar för att det rör sig om en β -receptormedierad effekt [66]. Alla dessa fynd är gjorda på försöksdjur och resultaten kan inte direkt överföras till människa. Det är aldrig visat att β_2 -receptorstimulering leder till ökad skelettmuskeltillväxt hos människa. Utifrån resultat från djurförsök förefaller det osannolikt att effekten skulle ha klinisk relevans eftersom det sannolikt skulle krävas enormt höga, och från biverkningssynpunkt intolerabla, doser för att effekten skall uppstå.

Beta-2-agonisternas eventuella positiva effekt på fysisk prestation under mer långvarigt arbete har blivit föremål för intresse i flera undersökningar. Gemensamt för dessa undersökningar är att man inte har kunnat visa att prestationsförmåga eller syreupptag ökat till följd av behandling med β_2 -agonister hos friska försökspersoner [67, 68] eller hos astmatiker [69, 70]. Vid maximalt arbete vid -10°C iaktogs ingen skillnad i prestationsförmåga eller syreupptag efter inhalation av antingen en β_2 -

ANNONS

ANNONS

agonist eller placebo hos friska elit-idrottsmän [71]. Det finns således inga hållpunkter för att β_2 -agonister ökar fysisk prestationsförmåga vid långvarigt muskelarbete. Det finns dock fynd som talar för att β_2 -receptorstimulering alldeles före ett kortvarigt, explosivt, arbete kan öka muskelkraften något [72, 73].

Perorala β_2 -agonister är dopingklassade, men inhalation av β_2 -agonisterna salbutamol, terbutalin och salmeterol är idag tillåtna i samband med idrottstävlingar. Fenoterol är inte tillåtet av analytiska skäl. Formoterol är ett nyligen introducerat preparat som man ännu inte tagit slutlig ställning till i detta avseende. För översikt och referenser avseende β_2 -agonister och doping se Larsson och Larsson [74].

Diafragmas kontraktilitet ökar vid β_2 -stimulering. Detta är visat endast i djurförsök och relevansen hos mänskliga är inte klar [75].

Uterusmuskulatur. Stimulering av uterusmuskulaturens β_2 -receptorer leder till relaxation hos gravida kvinnor, något som utnyttjas kliniskt i slutet av graviditeten vid behandling av för tidigt värkarbete (för referenser se Niebyl [76]). I några fall har man iakttagit lungödem hos den gravida modern i samband med behandling av för tidigt värkarbete med β_2 -agonister [77]. Den troliga orsaken till detta är det ökade lungblodflöde som induceras av β_2 -stimuleringen. Effekten är emellertid ovanlig och man har inte ansett att den utgör kontraindikation för behandling av för tidigt värkarbete med β_2 -agonister.

Centrala nervsystemet. Långtidsbehandling med salbutamol har en antidepressiv effekt, sannolikt beroende på nedreglering av centrala β -receptorer [78, 79]. Behandling med β_2 -agonister kan ge upphov till minskad aptit, illamående och sömnrubbingar [80].

Långverkande β_2 -agonister för inhalationsbruk

Två långverkande β_2 -agonister för inhalationsbruk, salmeterol och formoterol, har registrerats i Sverige under de senaste åren. Orsaken till den långa durationen för formoterol och salmeterol har diskuterats och flera teorier har framkastats, men mekanismen är inte klarlagd i detalj. För salmeterol har man hävdat förekomst av en »exo-site», dvs att salmeterolmolekylen binds till ett bindningsställe som ligger i närheten av det aktiva avsnittet av β_2 -receptorn [81]. Förutsättningen för detta är salmeterolmolekylens långa alifatiska kolkedja. Tanken är att ena änden (substitutionen på aminogruppen) förankras till ett avsnitt av β -receptorn, vilket möjliggör

för den aktiva delen av molekylen att associera till och dissociera från den aktiva delen av β_2 -receptorn. På detta sätt fixeras agonisten till receptorn. Denna teori har ifrågasatts och andra har postulerat att verkningstiden för de olika agonisterna är relaterad till deras fettlöslighet [82].

En intressant iakttagelse, som inte kunnat förklaras, är att formoterol har en långvarig effekt efter inhalation medan effekten efter peroral tillförsel varar endast något längre än effekten för den kortverkande β_2 -agonisten salbutamol [83].

Introduktionen av de långverkande β_2 -agonisterna formoterol och salmeterol har inneburit ett värdefullt tillskott i terapiarsenalen vid astma. Salmeterol är en partiell agonist medan formoterol i det närmaste är en fullständig agonist. Båda agonisterna är högggradigt β_2 -receptorselektiva, med högre grad av selektivitet för salmeterol än för formoterol [84-86]. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i egenaktivitet och selektivitet synes vara liten, men studier som jämför preparatens kliniska effekter saknas.

Den väsentliga kliniska skillnaden mellan formoterol och salmeterol är tiden från inhalation av läkemedel till maximal effekt. Formoterol har snabb tillslagstid, ungefär samma som salbutamol, medan effekten av salmeterol kommer något långsammare. Salmeterol har längre duration än formoterol in vitro, medan effekten in vivo inte förefaller skilja sig i någon större utsträckning [87]. Båda preparaten har 12 timmars effektduration vad gäller både bronkdilatation och skydd mot inducerad bronkkonstriktion. Detta medger dosering två gånger per dygn hos de flesta patienter (för referenser se Boulet [88]).

Beta-2-agonister i kliniken

Behandling med β_2 -agonister utgör alltjämt en av hörnstenarna vid behandling av astma. I första hand skall dessa preparat ges i inhalationsform. För inhalationsbruk finns kortverkande (fenoterol, isoprenalin, salbutamol och terbutalin) och långverkande β_2 -agonister (formoterol, salmeterol) registrerade i Sverige. Isoprenalin är en oselektiv β -agonist vars betydelse vid behandling av astma är liten.

I och med introduktionen av de långverkande β_2 -agonisterna förändrades terapirekommendationerna. Idag används de kortverkande β_2 -agonisterna i förbyggande syfte inför känd exponering (ansträngning, kyla m m) eller vid symptomgenombrott. Dessa läkemedel har således inte längre någon plats i den kontinuerliga terapin av obstruktiv

lungsjukdom. De långverkande β_2 -agonisterna används vid kronisk behandling och inhaleras två gånger dagligen. Dessa preparat skall inte förskrivas med mindre än att patienten behandlas kontinuerligt med inflammationsdämpande läkemedel, i första hand inhalationssteroider.

Eftersom allt tyder på att den mest betydande effekten av β_2 -agonister vid behandling av obstruktiv lungsjukdom är relaxation av den glatta luftvägsmuskulaturen ger dessa läkemedel en fullt tillfredsställande effekt bara vid reversibel bronkkonstriktion, dominerad av kontraktion av den glatta bronkialmuskulaturen.

Ökande symtom vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom kan ha andra orsaker, såsom ökad mängd luftvägssekret (ofta med hög viskositet), slemhinneödem och utträde av celler och exsudat i luftvägarna. Dessa faktorer påverkas sannolikt i mycket liten utsträckning av β_2 -agonister, varför behandling med andra läkemedel ofta är nödvändig.

Enligt vissa undersökningsresultat ger regelbunden behandling med β_2 -agonister sämre astmakontroll än medicinerad endast vid behov [89]. Dessa fynd har blivit föremål för mycket kritik och de flesta senare studier har visat mycket god astmakontroll vid kontinuerlig regelbunden behandling med β_2 -agonister. Detta har varit fallet i synnerhet vid behandling med långverkande inhalerade β_2 -agonister [90, 91].

Toleransutveckling. Toleransutveckling hos β_2 -receptorerna till följd av kontinuerlig behandling med β_2 -agonister har diskuterats mycket som orsak till minskat eller uteblivet svar på β_2 -agonister. Det finns ett stort antal in vitro-studier som talar för att tolerans utvecklas i ett flertal målorgan och celler (för referenser se Nijkamp och medarbetare [35]).

Kliniska iakttagelser från ett stort antal studier talar emellertid mycket starkt emot att detta gäller för luftvägarnas glatta muskulatur. Varför luftvägsmuskulaturen skiljer sig från andra organ i detta avseende är inte klarlagt. En trolig orsak är den höga receptorsättningen i den glatta luftvägsmuskulaturen (se ovan). En annan orsak som man spekulerat om är förekomsten av »reservreceptorer» (spare receptors) i luftvägarnas glatta muskulatur. Denna teori bygger på att det finns ett »överskott» av receptorer och att man kan reglera ner en stor andel av dessa utan konsekvens för den biologiska effekten (man har fortfarande tillräckligt många receptorer kvar) [92].

Sammantaget talar publicerade resultat entydigt för att toleransutveck-

ling vad gäller den bronkdilaterande effekten av β_2 -agonister inte utvecklas. Det finns däremot ett flertal undersökningar som talar för att kontinuerlig behandling med β_2 -agonister leder till att tolerans utvecklas i fråga om den skyddande effekten mot bronkkonstringerande stimuli. Således är det initiala (första dosen) skyddet av en β_2 -agonist mot bronkkonstringerande stimuli bättre än det skydd som β_2 -agonisten ger efter en tids kontinuerlig behandling hos en tidigare obehandlad astmatiker. Detta gäller för flera olika stimuli, såsom metakolin [28, 93-97], adenosin [28], allergener [97] och ansträngning [93]. Det är emellertid viktigt att i detta sammanhang framhålla att den skyddande effekten avtar till endast en viss del och att en betydande skyddseffekt kvarstår även efter en längre tids kontinuerlig behandling. Det förefaller som om denna toleransutveckling avtar mycket snabbt efter inledning av behandling för att sedan kvarstå oförändrad under fortsatt behandling. Det rör sig således inte om en successivt minskande skyddseffekt. Toleransutveckling vad gäller den skyddande effekten tycks utvecklas oberoende av om samtidig behandling med inhalationssteroider ges [28, 94, 95].

Översiktsreferenser

- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 838-60.
- Birnbaumer L, Codina J, Graf R, Coria R, Sanford J, Guderman T et al. Molecular diversity and functional correlates in transmembrane signaling by G proteins. In: Brody JS, Center DM, Tkachuk VA, eds. *Signal transduction in lung cells*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 1-21. (Lenfant C, ed. *Lung biology in health and disease*, vol 65).
- Larsson K, red. *Astma. Basala mekanismer*. Lund: Draco Läkemedel, Hjärt-Lungfonden, 1995.
- Larsson K, red. *Astma. Klinik och behandling*. Lund: Draco Läkemedel, Hjärt-Lungfonden, 1996.
- Malbon CC, Hadcock JR. Regulation of G-protein-linked receptors: Analysis from the genome to the cell membrane. In: Brody JS, Center DM, Tkachuk VA, eds. *Signal transduction in lung cells*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 23-47. (Lenfant C, ed. *Lung biology in health and disease*, vol 65).
- Nijkamp FP, Engels F, Henricks PA, van Oosterhout AJM. Mechanisms of β -adrenergic receptor regulation in lungs and its implications for physiological responses. *Physiol Rev* 1992; 72: 323-67.
- Roth NS, Lefkowitz RJ, Caron MG. Structure and function of the adrenergic receptor family. *Adv Exp Med Biol* 1991; 308: 223-38.
- Tattersfield AE, Britton JR. β -adrenoceptor agonists. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma. Basic mechanisms & clinical management*. London: Academic Press, 1992: 527-54.

Referensnumren i texten hänför sig till en detaljerad referenslista, som kan erhållas från Kjell Larsson, Arbetsmedicinska enheten, Arbetslivsinstitutet, 171 84 Solna.

Summary

β_2 -Agonists are still effective bronchodilators; their effect remains despite tolerance

Kjell Larsson

Läkartidningen 1997; 94: 3741-50

Use of the potent bronchodilators, β_2 -adrenoceptor agonists, has been a cornerstone of the treatment of obstructive lung disease, especially asthma, for the past 30 years. However, the occurrence of side effects and the development of tolerance have been discussed as limitations to their use. β_2 -Adrenoceptors are located on the surface of most cell types throughout the human body, and treatment with β_2 -agonists may exert effects in a wide variety of tissues. As with other pharmacological receptors, β_2 -adrenoceptors in most tissues develop tolerance as a result of continuous β_2 -stimulation. However, the bronchodilatory effect appears to be unaffected by the development of tolerance. Interestingly, most studies have yielded evidence suggesting tolerance development regarding protection against bronchoconstrictor stimuli such as methacholine, adenosine and exercise. Although the protective effect of a β_2 -agonist becomes attenuated with continuous treatment, this tolerance is partial and adequate residual protective effect remains.

Correspondence: Associate Professor Kjell Larsson, Dept of Occupational Health, National Institute for Working Life, S-171 84 Solna.

Särtryck!



Kvalitetssäkring har blivit ett etablerat begrepp inom hälso- och sjukvården. Utvecklingen har påskyndats av den pågående omprövningen av organisations- och styrformer.

Läkartidningens serie kring detta fick rubriken "medicinsk revision", som ligger nära den engelska beteckningen "medical audit". Härmed avses en process som består i definition av mått på vårdverksamheten, observation och mätning av utfall samt åtgärdande av brister eller avvikelser från den standard man definierat.

Serien omfattade 32 artiklar, som publicerades 1991-1992. Den har nu samlats i ett 84-sidigt särtryck och kan beställas med kupongen nedan.

Pris 80 kronor. Vid 11-50 ex 72 kronor, vid högre upplagor 67 kronor/ex.

..... ex Medicinsk revision

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19