

Dagens astma- och KOL-terapi har glömt perifer bronkrelaxation

De små luftvägarna spelar en nyckelroll



CARL PERSSON, professor, avdelningen för klinisk experimentell farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund
carl.persson@med.lu.se

Kahn gjorde en medicinskt viktig upptäckt när han år 1907 visade att adrenalin relaxerar glatt luftvägsmuskulatur [1]. Han blev därmed också pionjär för farmakologisk funktionell bronkdilatation, som hade sin uppgång, och tillbakagång, under 1900-talet.

Dagens forskning är nämligen mer inriktad på molekylär reglering av luftvägens glatta muskelceller [2] än på funktionell farmakologi för relaxation och kontraktion av bronkerna. Till och med kontraktiliteten själv är nu något undanskymd av möjligheten att luftvägens muskulatur kan uppvisa proinflammatoriska och proremodellerande kapaciteter, i varje fall i biologiska cellkulturer [2-4]. Denna vinkling av intresset stämmer väl med dagens exklusiva fokus på inflammation och dess följdverkningar vid folksjukdomarna astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) [5-7]. De små perifera bronkerna, med en diameter mindre än 2 mm, utpekas särskilt som den allra viktigaste platsen för inflammatoriska och remodellerande processer vid astma och KOL [7-11].

Den roll som glattmuskelsammandragning har och betydelsen av att åstadkomma relaxation av de små luftvägarna diskuteras däremot sällan i aktuell litteratur. Av flera skäl är detta olyckligt. Människans små luftvägar är ju de mest muskulära luftvägarna; de saknar dessutom brosk som kan begränsa effekten av muskelkonstriktion. De små luftvägarna är vidare de allra mest känsliga luftvägarna vad gäller effekt av kontraktila mediatorer. Lägg därtill att den strukturella remodelleringen i sjuka små luftvägar ger förutsättningar för särskilt allvarliga följder av sammandragning av den glatta muskeln där.

Vilka möjligheter finns då till effektiv relaxation av små luftvägar? Tyvärr förefaller de nu tillgängliga bronkdilaterarna ha begränsade effekter på människans små luftvägar. Det finns alltså ett både bortglömt och otillfredsställt medicinskt behov av läkemedel som effektivt relaxerar små luftvägar vid astma och KOL.

Obstruktion av små luftvägar är framskriden när den upptäcks

Transbronkiella biopsidata, postmortala studier av lunga, invasiva bronkoskopistudier, komplexa fysiologistudier och högupplösande datortomografi (HRCT) av torax visar att de små

»Det finns alltså ett både bortglömt och otillfredsställt medicinskt behov av läkemedel som effektivt relaxerar små luftvägar vid astma och KOL.«

luftvägarna står för en viktig obstruktion vid astma och KOL [7-15]. Emellertid gör det stora antalet av små luftvägar att de kollektivt bidrar mindre till den totala resistansen mot luftflödet genom trakeobronkiella trädet än de stora luftvägarna [7, 14, 15].

En allvarlig konsekvens av denna distribution av lungans resistans är att sjukliga förändringar hos små luftvägar når avancerat stadium innan symtom blir tydliga och innan vanliga ansträngningsberoende lungfysiologiska mätningar (t ex spirometrisk bestämning av FEV₁) uppvisar onormala värden [7, 8, 14, 15]. Detta förhållande berör inte bara tolkning av bronkmuskelaktiva ämnens effekter, utan det kan ha vida konsekvenser för tidig diagnos och för kartläggning av KOL, där vår kunskap för närvarande bestäms av FEV₁-mätningar.

Komponenter hos obstruktiva små luftvägar

Obstruktionen av små luftvägar återspeglar inflammation samt exsudativ och strukturell remodellering [5, 7-11, 15], men säkert även sammandragning av den glatta muskulaturen. Remodelleringen vid astma och KOL inkluderar ytterligare förtjockning av en redan imponerande glattmuskelkomponent och förtjockning av inre luftvägsväggen [7, 15]. Dessa båda strukturella förändringar kan avsevärt förstärka inverkan av bronkkonstriktionen. Förekomst av förtjockade, ej förflyttbara och ej hoptryckbara komponenter mellan ytan av den fria luftvägsrummet och den omgivande glatta muskulaturen kommer att avsevärt minska det fria utrymmet för luftflöde när bronkkonstriktion inträffar (detta beräknades ursprungligen som en detalj av två tyska farmakologer, Hutt och Wick [16]). Risken för avstängning av många små luftvägar är uppenbar under dessa omständigheter.

Funktionell farmakologi för människans små luftvägar

Olika slag av storleks- och speciesberoende kontraktila och relaxerande effekter har observerats i luftvägspreparat från djur

SAMMANFATTAT

Små luftvägar med inre diameter <2 mm utpekas som den viktigaste lokalen för inflammation och vävnadsomvandling vid folksjukdomarna KOL och astma.

Eftersom de många små luftvägarnas sammanlagda bidrag till totala respiratoriska luftvägsmotståndet är relativt litet, upptäcks förändringarna här dessvärre först när sjukdomen nått avancerat stadium.

Behovet av experimentella och kliniska metoder att studera små luftvägar för att öka förståelse, förbättra diagnostik samt upptäcka och utvärdera behandlingsalternativ är erkänt stort.

I internationell litteratur har emellertid det nyvaknade intresset för små luftvägar fått exklusiv inriktning på inflammations- och vävnadsomvandlingsprocesser, medan glattmuskeleffekter mer eller mindre glömts bort.

Eftersom våra små luftvägar är bl a de mest muskulära, de mest känsliga för kontraktila mediatorer och kanske de minst känsliga för vanliga bronkdilaterare, bör betydelsen av glattmuskelsammandragning i de små luftvägarna uppmärksammas både som okontrollerad patogenetisk mekanism och som »nytt« farmakologiskt mål.

och människa [17-20]. Tyvärr är speciesskillnaden stor, vilket gör det angeläget att studera människans små luftvägar för att få god vägledning. Isolerade preparat av humana intakta små luftvägar är minst lika känsliga för bronksammandragande mediatorer som de större luftvägarna [17, 18]. En mediator som prostaglandin E₂ kan faktiskt relaxera stora luftvägar men kontrahera humana små luftvägar [opubl data].

Mechiche och medarbetare har övertygande visat att viktiga mediatorer som cysteinylleukotriener kontraherar små luftvägar 30 gånger mer potent än större luftvägar [18].

Med användande av HRCT kunde Zeidler och medarbetare dessutom visa att leukotrienreceptorantagonisten montelukast reducerade regional hyperinflation (air trapping) vid stabil astma [21], vilket därmed gav stöd för en viss roll för leukotriensakad sammandragning av små luftvägar.

Leukotrienreceptorantagonister som montelukast är emellertid inte effektiva mot den perifera luftvägstonus (och därmed inte mot air trapping) som andra mediatorer, inklusive histamin och acetylkolin [21], bidrar med. Dessa mediatorer drar samman human luftvägsmuskulatur genom stimulering av andra specifika receptorer än leukotrienreceptorer, och deras effekter i humana luftvägspreparat är relativt oberoende av storleken på luftvägen [17].

De mest använda bronkdilaterarna, betaagonisterna, är funktionella mediatorantagonister. Därmed förväntas de vara generellt effektiva relaxerande läkemedel även i människans små luftvägar. Men inhalerade bronkdilaterare kunde uppenbarligen inte reducera »air trapping« (bestämd med HRCT) vid stabil astma [22]. Detta resultat berodde nog inte enbart på begränsad perifer distribution av inhalerat läkemedel. I en studie där Wagner och medarbetare [12] använde fastkilat bronkoskop för att applicera mediatorer och läkemedel direkt på astmatiska perifera luftvägar in vivo kunde nämligen en potent betaagonist inte åstadkomma någon märkbar relaxation.

Baserat på histologisk dokumentation av fibros har uppfattningen spridits att de små luftvägarna på grund av detta inte kan relaxera särskilt väl [7]. Huruvida denna spekulation har någon relevans undersöks nu funktionellt in vitro. Det måste också noteras att betaagonister uppvisat såväl variabel som relativt dålig effektivitet i isolerade preparat av människans små luftvägar utan fibros [23, 24].

Sökande efter nya medel som relaxerar små luftvägar

Även om nuvarande bronkdilaterare är kliniskt effektiva och sannolikt har viss förmåga att reducera obstruktionen av små luftvägar [13], visar ovanstående observationer att mer effektiva relaxerande farmaka är önskvärda, särskilt vad gäller effekt på små luftvägar. Att enbart förlänga durationen av de etablerade läkemedelsprinciperna, vilket tycks sammanfatta nuvarande framsteg inom hela bronkdilaterarområdet [6], är alltså inte nog.

Mera spekulativ, men av teoretiskt intresse, är möjligheten att kontraktionen i sig kan vara central i obstruktiva lungsjukdomars patogenes. Genom att mekaniskt stimulera epitelet kan bronkmuskelsammandragning nämligen ge frisättning av en rad faktorer, vilka potentiellt bidrar till sjukliga obstruktiva förändringar [25]. Återigen skulle de små luftvägarna sannolikt vara särskilt drabbade om denna hypotes verifierades. Experimentella föreningar som funktionellt förhindrar kontraktion av människans små luftvägar och helt relaxerar redan kontraherade små luftvägar har nyligen beskrivits [24].

Det finns även en metodologisk utveckling [19, 24, 26, 27] med förbättrade möjligheter till upptäckter av substanser, som relaxerar människans små luftvägar och som därmed har po-

tential att bli nya läkemedel i behandling av astma och KOL. Sådana upptäckter kan alltså ha sitt ursprung i explorativ funktionell farmakologi in vitro och in vivo, ett forskningsområde som omedelbart behöver revitaliseras [5, 28, 29].

Alternativt involverar framstegen en optimal mix mellan funktionell farmakologi och ny reaktiv kunskap om molekylära mekanismer, vilka reglerar kontraktiliteten i människans små luftvägar. Dagens utveckling visar att metoder för fastställande av kliniskt betydelsefulla effekter på små luftvägar vid astma och KOL kommer att tas fram, vilket är värdefullt vid utvärdering av eventuella framtida läkemedelskandidater.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har under de senaste fem åren uppburit arvode för vetenskaplig rådgivning inom terapiområdet inflammatoriska luftvägssjukdomar från AstraZeneca, Respiratorius, 7TM Pharma och Verona Pharma.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Kahn RH. Zur Physiologie der Trachea. Arch Anat Physiol. 1907;398-418.
- Chitano, P, Halayko AJ, Murphy TM, Stewart AG. Growing up and advancing in airway smooth muscle research. Trends Pharmacol Sci. 2002;23:450-1.
- Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:347-54.
- Lazaar AL, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodelling in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:488-95.
- Persson CGA. Centennial notions of asthma as an eosinophilic, desquamative, exudative, and steroid-sensitive disease. Lancet. 1997; 350:1021-4.
- Barnes PJ. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004;364:985-96.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive disease. Lancet. 2004;364: 709-21.
- James AL. Peripheral airways in asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2002;2:166-74.
- Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma. Allergy Asthma Proc. 2002;23:233-42.
- Tulic MK, Hamid Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. Clin Chest Med. 2006;27:41-52.
- Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1309-15.
- Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:447-52.
- Lavorini F, Geri P, Luperini M, Maluccio NM, Mariani L, Marmai C, et al. Clinical and functional responses to salbutamol inhaled via different devices in asthmatic patients with induced bronchoconstriction. Br J Clin Pharmacol. 2004;58:512-20.
- King GG, Downie SR, Verbanck S, Thorpe CW, Berend N, Salome CM, et al. Effects of methacholine on small airway function measured by forced oscillation technique and multiple breath nitrogen washout in normal subjects. Respir Physiol Neurobiol. 2005;148:165-77.
- Roche WR. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157: S191-S4.
- Hutt G, Wick H. Bronchiallumen und Atemwiderstand. Zeitschrift für Aerosol-Forschung und Therapie. 1956;5:131-40.
- Persson CGA, Ekman M. Contractile effects of histamine in large and small respiratory airways. Agents Actions. 1976;6:389-93.
- Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, et al. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. Clin Exp Allergy. 2003;33:887-94.
- Martin C, Uhlir S, Ullrich V. Videomicroscopy of methacholine-induced contraction of individual airways in precision-cut lung slices. Eur Respir J. 1996;9:2479-87.
- Persson CGA. Experimental lung actions of xanthines. In: Andersson, KE, Persson CGA, editors. Antiasthma xanthines and adenosine. Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 61-83.