

Linköping University Medical Dissertations
No. 766

**A study on pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of salbutamol-
isomers.**

Kerstin Naidu Sjöswärd



FACULTY OF HEALTH SCIENCES
LINKÖPINGS UNIVERSITET

Institutionen för Medicin och Vård,
Hälsouniversitetet, Linköping

Akademisk avhandling

som för avläggande av medicine doktorexamen vid Linköpings Universitet
kommer att offentligen försvaras i Berzeliussalen, Hälsouniversitetet,
Linköping, fredagen den 17 januari 2003, klockan 09.00

Fakultetsopponent Professor Göran Hedenstierna, Uppsala

ISSN 0345 - 0082
ISBN 91 - 7373 - 523 - X

Sammandrag

Astma är en kronisk inflammatorisk luftvägssjukdom som förekommer i hög - och enligt rapporter ökande - frekvens världen över. Definitionen av astma inkluderar varierande luftvägsobstruktion och ökad bronkiell reaktivitet gentemot olika stimuli. Medicinering mot astma består vanligtvis av bronkvidgande beta-receptor-agonister som ofta kombineras med inflammationshämmande medel såsom kortikosteroider.

Salbutamol, en beta-receptor-agonist har två isomerer, R-salbutamol och S-salbutamol, och används ofta som racemat. Bronkvidgning åstadkommes enbart av R-isomeren medan S-salbutamol har misstänkts öka bronkiell hyperreaktivitet. Salbutamol genomgår stereoselektiv metabolisering, som gynnar R-enantiomeren. Detta medför att S-enantiomeren kvarstannar längre i kroppen och att S/R-kvoten i plasma överstiger ett.

Farmakokinetiska studier genomfördes på 22 friska frivilliga försökspersoner. Resultatet av stereoselektiv metabolisering sågs mera uttalat efter nedsväljning av salbutamolracemat än efter inhalation eller endotrakeal tillförsel av preparatet. Upprepade inhalationer ledde till ökande S/R-kvoter i plasma. Båda isomererna återfanns i högre halter i plasma från icke kortisonbehandlade astmapatienter än från friska personer efter nedsväljning av racemiskt salbutamol. Efter en veckas kortisonbehandling (budesonid) åtföljt av salbutamolracemat, låg astmapatienternas plasmakoncentrationer lägre än tidigare och liknade dem hos friska icke-kortisonbehandlade personer.

Femton patienter med astma utvaldes slumpmässigt i ett crossover försök antingen till behandling med racemiskt salbutamol (tre doser under sex timmar) eller till att vara utan behandling. Fyra timmar efter inhalation var tolv av fjorton patienter fortfarande bronkvidgade och också skyddade mot effekt av hyperventilatorisk bronkprovokation. Två patienter visade tecken till ökat svar på provokation trots vidgade bronker jämfört med en dag utan behandling. Plasmahalter av isomerer gav ingen förklaring till dessa skillnader i svar på provokation. Tjugotvå patienter med astma ingick i en annan randomiserad crossover studie avseende behandling med inhalationer av racemiskt salbutamol och ren R-salbutamol. Sex timmar efter sista dos av endera läkemedlet hade bronkvidgningen upphört hos alla patienter. R-salbutamol visade sig inte vara överlägset salbutamolracemat som skydd mot bronkiell provokation - tvärtom tycktes den kraftigaste hyperreaktiviteten föreligga efter medicinering med rent R-salbutamol. Plasma från blodprover tagna efter medicinering med ren R-salbutamol innehöll avsevärda mängder av S-isomeren och tenderade att innehålla lägre halt av R-isomeren än efter tillförsel av samma mängd R-salbutamol som racemat. Man kunde spåra ett samband mellan detta och ökad bronkiell reaktivitet.

Sammanfattning: Avsevärda inter-individuella skillnader föreligger gällande stereoselektiv metabolisering av salbutamol och farmakodynamiska konsekvenser av medicinering. De här redovisade studierna visar på behovet av fortsatta undersökningar.