

Fokus på protonpumpshämmare

Fenomenet med (över)kompensation är inte apart utan normalt

II Per Norléns och Ellen Vinges artikel är viktig med hänsyn till hur vi bör förhålla oss inte bara till förskrivning av protonpumpshämmare (PPI) utan också till längre tids medicineri i allmänhet. Det fenomen de beskriver kan nämligen ses som uttryck för en allmän biologiskt medicinsk princip: Kontinuerlig exponering för tillräckligt stora mängder av aktivatörer eller inhibitorer av enzymer eller receptorer (som utgör, innefattar eller är seriekopplade med enzymer) leder till en kompensatorisk anpassning av enzymernas/receptorernas aktivitet.

Kompensationen blir ofta en överkompensation, »rebound«- eller rekyleffekt, och kan innefatta ett engagemang av flera system, såsom fallet är vid exponering för PPI (enzymhämmning–pH-stegring–gastrinökning–histaminfrisättning–H₂-receptoraktivering–ökad syrasekretion samt, vid kronisk kontinuerlig PPI-exponering, kronisk hypergastrinemi–hyperplasi av slemhinnan i magsäcken).

En hämmad aktivitet leder till en kompensatorisk aktivitetsökning, och en stimulerad aktivitet leder till en kompensatorisk aktivitetsminskning. I båda fallen uppstår symtom som kan kallas »beroende«, »rebound« eller »(över)kompensation«. Fenomenet är mest känt och diskuterat inom området narkotika–psykofarmaka, vilket gör att termen »beroende« har fått en speciell klang. Emellertid är fenomenet med (över)kompensation lika vanligt och relevant utanför nervsystemet.

Detta kan illustreras med några kända exempel:

Receptoraktivatörer

Exempel 1: Kronisk exponering för opiat/opioid (t ex morfin) leder till kronisk stimulering av opiat(endorfin-)receptorer, till minskad känslighet i/minskat antal av endorfinreceptorer samt till minskad endorfinsekretion–minskad effekt. Avbrott i tillförseln medför bristfällig stimulering av receptorerna, vilket ger en kompensatorisk ökning av receptorernas känslighet och antal och i sin tur ger upphov till abstinenssymtom.

Exempel 2: Kronisk exponering för beta-2-stimulerare leder till kronisk stimulering av beta-2-receptorer, till minskad känslighet i/minskat antal av beta-2-receptorer samt minskad (nor)adrenalinfrisättning, vilket ytterst ger minskad läkeme-

Se även artikeln på sidan 940 i detta nummer.

delseffekt. Fenomenet är välkänt vid behandling av astmatiker.

Receptorinhibitorer

Exempel 1: Kronisk exponering för betablockerare ger ökad känslighet i/ökat antal av betareceptorer samt ökad (nor)adrenalinfrisättning, vilket leder till minskad läkemedelseffekt. Vid avbrott i tillförseln uppstår överaktivering av betareceptorer med bl a hjärtklappning, takykardi och, som iaktogs särskilt under propranolols storhetstid, angina pectoris, till och med hjärtinfarkt, som följd.

Exempel 2: Kronisk exponering för dopaminreceptorblockerare (neuroleptika) ger ökad känslighet i/ökat antal av dopaminreceptorer samt ökad dopaminfrisättning, vilket leder till minskad läkemedelseffekt. Vid avbrott i tillförseln uppstår överaktivering av dopaminreceptorer med ökade psykotiska symtom som följd.

Exemplen kan mångfaldigas; de senaste är de allt oftare påtalade svårigheter som uppstår när man vill avsluta terapi med SSRI-preparat, »selective serotonin reuptake inhibitors«. Detta understryker vikten av att utöver korrekt diagnos, indikation, preparatval, dos och terapimål också ha en noggrann utsättningsplan i de fall behandlingen inte är tänkt att fortgå livet ut.

Man kan mot det ovanstående invända att mången terapi fungerar utmärkt under lång tid, helt utan tecken på ovan nämnda problem. Det är förvisso sant men torde då bero på att aktiveringen/inhibitionen är så måttlig att kompensationsmanövrer uteblir eller blir marginella. Vi bör emellertid bära i minnet att fenomenet med (över)kompensation inte är apart utan normalt. Samtidigt skall vi nog vara försiktiga med termen »beroende« eftersom den tolkas olika av läkare, patienter, journalister och allmänhet. I vidaste mening är vi ju alla beroende av våra signalämnen, liksom av vatten och föda. •