

# Paradoksal farmakologi

BIYDA JAHANSHAH



LITTERATURSTUDIE VED DET MEDISINSKE FAKULTET

UNIVERSITETET I OSLO

01.03.2017

# Forord

Jeg vil rette en stor takk til min veileder Finn Olav Levy for veiledning og råd underveis med oppgaven. Jeg vil også takke ham for å ha introdusert emne for meg. Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg ervervet meg verdifull kunnskap innen behandling av kroniske sykdommer som vil være nyttig verktøy i min videre karriere.

# Abstract

**BACKGROUND AND AIM:**  $\beta$ -blockers were contraindicated in treatment of congestive heart failure for over 25 years, but they play a major role in the treatment of the same disease today. The same paradoxical effect of  $\beta$ -blockers may be present in treatment of asthma. How can a drug that is contraindicated in a disease be beneficial in the same disease? Paradoxical pharmacology claims that the paradoxical reaction of beta-blockers seen in congestive heart failure and asthma are not paradoxical, but results of general pharmacological phenomena not fully understood. The aim of this paper is to take a closer look at this claim and investigate the basics that it builds on.

**METHOD:** Systematic literature review

**RESULTS:** Paradoxical pharmacology is a strategic approach in treatment of chronic diseases where the therapeutic effect is derived from the compensatory response to the drug rather than the drug's primary or direct action.

Richard A. Bond, a pioneer in this field, has suggested that this compensatory reaction can be evoked using medications that are controversial or contraindicated for a specific condition. Mechanisms behind paradoxical pharmacology are incompletely understood. One theory is that some drugs have the ability to produce different action on the same receptor, resulting in changes in downstream effects in a time dependent way. This theory could explain how one medication could produce opposite effects.

**CONCLUSION:** If paradoxical pharmacology proves to be a general principle is yet to be seen. The available evidence is limited due to ethical issues connected with this kind of testing. Nonetheless the theoretical background that this idea builds is proven to be valid. Regardless of a paradoxical approach, Bond et.al. identifies several weaknesses in treatment of chronic diseases that need to be addressed.

# Innledning

Paradoksal effekt av et medikament er en diskrepans mellom forventet effekt og faktisk effekt av medikamentet. Det er med andre ord en uoverensstemmelse mellom teoretisk utfall og faktisk utfall. For eksempel er paradoksal effekt av antiepileptika anfallsforverring hos pasienten. Et annet eksempel er analgetikainduisert hodepine.

Paradoksale effekter av medikamenter er ofte uønskede. Dette fordi de representerer det motsatte av forventet effekt ved start av behandling. Men i visse tilfeller kan effekten vise seg å være positiv. Betablokkere er negativ inotrope medikamenter, men ved kronisk bruk fører de til positive inotrope effekter hos hjertesviktpasienter. Ritalin er et sentralstimulerende medikament, men brukes hos barn med hyperkinetiske atferdsforstyrrelser med god effekt (1). I disse tilfellene har de paradoksale effektene blitt utnyttet terapeutisk.

Paradoksal farmakologi er en terapeutisk strategi som tar utgangspunkt i positive paradoksale effekter av medikamenter og utforsker mekanismen bak. Konseptet ble først presentert av Richard A. Bond i 2001. Bond mener at paradoksale effekter i mange tilfeller er et resultat av farmakologiske mekanismer som er ukjent for oss. Eksempler på slike farmakologiske mekanismer kan være egenskaper ved medikamentgruppen eller egenskaper ved reseptorer. Målet er å klare å gjenkjenne paradoksale effekter som er resultat av svakhet i teori og bruke det som kilde til videre forskning.

Paradoksale effekter kan forekomme i all medikamentell behandling. Det kliniske bildet er komplisert og avhengig av pasientens biologiske konstitusjon, komorbiditet og sykdommens art. En utfordring er derfor å skille paradoksale effekter som er resultat av underliggende farmakologiske mekanismer fra paradoksale effekter betinget av andre faktorer. Denne utfordringene vil bli diskutert lenger ned i oppgaven.

Bond har gjennom sitt arbeid trukket frem visse konklusjoner som danner grunnlaget i paradoksal farmakologi. Disse konklusjonene er:

- Den langsiktige effekten av et medikament er resultat av kroppens adaptasjon til medikamentet (2)

- Den langsiktige effekten av et medikament er i noen tilfeller den motsatte av den akutte
- Paradoksale effekter kan forekomme i alle typer medikamentell behandling, mekanismen bak varierer
- Ved å utsette kroppen for stress kan man sette i gang kompensatoriske mekanismer på cellulært nivå. Dette kan brukes terapeutisk
- Paradoksale effekter er ikke resultat av feildosering. De kan forekomme ved riktig dosering
- Paradoksale effekter er resultat av endringer i cellens struktur og funksjon søm følge av kronisk stimuli. Disse endringene skjer over tid

Det er viktig å gi paradoksale effekter tilstrekkelig oppmerksomhet i klinisk praksis. Dette kommer tydelig frem når vi ser på utviklingen av medikamentell behandling av kronisk hjertesvikt, særlig når det gjelder betablokkere. Betablokkere er trolig det eneste medikamentet som har gått fra å være kontraindisert til å bli en del av standard behandling (2). De positive paradoksale effektene av betablokkere viste seg tidlig, allerede fra 1970-tallet finner man studier som beskriver disse effektene (3). Til tross for dette tok denne overgangen over 20 år. Det er unødvendig å nevne de uheldige konsekvensene denne forsinkelsen har ført til for hjertesviktpasienter.

Et godt spørsmål er hvorfor det tok over 20 år innføre denne endringen. Ethiske utfordringer, undererkjenning av empiriske resultater til fordel for teoriens gyldighet, og den komplekse patologien bak hjertesvikt er noen faktorer som kan ha bidratt til denne forsinkelsen.

# Innholdsfortegnelse

<b>Innledning .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Bakgrunn.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Paradoxet ved hjertesvikt.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Patofysiologi.....	2
1.1.2 Behandling av hjertesvikt, kort historisk overblikk .....	3
1.1.3 Hvor ligger paradoxet? .....	4
1.1.4 Kan invers agonisme være svaret? .....	5
<b>1.2 Betablokkere og astma .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Bakgrunn .....	6
1.2.2 Behandling av astma.....	6
1.2.3 Astma, samme medikamenter, samme reseptor, samme effekt, paradigmeskifte? ...	7
<b>1.3 Andre paradoksale eksempler.....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Opioid-antagonister ved behandling av kronisk smerte.....	9
1.3.2 Iskemisk prekondisjonering av hjertet.....	10
<b>2 Diskusjon og oppsummering.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Hva er en paradoksal reaksjon? .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Hva er paradoksal farmakologi? .....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Kroniske og akutte effekter av medikamenter er ulike .....	12
2.2.2 Rollen av dose i paradoksal farmakologi .....	14
2.2.3 Paradoksal strategi for behandling av kroniske sykdommer .....	15
2.2.4 Utfordringer knyttet til paradoksal farmakologi.....	17
<b>Metodebeskrivelse .....</b>	<b>20</b>
<b>LITTERATURLISTE.....</b>	<b>22</b>

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Paradokset ved hjertesvikt

### 1.1.1 Patofysiologi

Diagnosen systolisk hjertesvikt stilles når hjertets pumpefunksjon reduseres til under 45% av det normale som følge av myokard dysfunksjon. De vanligste årsakene er iskemiske hjertesykdommer.

Et svakt hjerte vil ikke kunne opprettholde normal sirkulasjon og resultatet blir nedsatt blodforsyning til kroppens organer. Kroppen prøver å kompensere for nedsatt sirkulasjon ved å sette i gang kompensatoriske mekanismer som har til hensikt å øke minuttvolumet slik at stabil sirkulasjon kan gjenopprettes. Dette skjer via en nevro-humoral aktivering. Den nevralt delen av aktiveringen skjer ved aktivering av det sympatiske nervesystemet mens den humorale delen skjer ved utskillelse av hormoner som aktiverer RAAS (Renin Angiotensin Aldosteron Systemet) i tillegg til cytokinsystemet (4). Effekten av nevro-humoral aktivering på vil føre til:

- Økt hjertefrekvens
- Økt kontraktilitet
- Konstriksjon av perifere kar slik at blodet kan omdirigeres til sentrale organer
- Væske- og saltrestriksjon og dermed økt blodvolum

Mens korttidsaktivering av dette systemet er hensiktsmessig, vil langtidsaktivering av samme mekanisme føre til forverring av tilstanden. Kompensasjonsmekanismene blir etter hvert en del av sykdommen. De ugunstige effektene av langtidsaktivering er blant annet: økt afterload, patologisk myokard-remodellering og ytterligere forverring av hjertets funksjon (5).

På cellulært nivå vil kronisk stimulering av beta-adrenerge reseptorer føre til nedregulering av antall reseptorer og nedsatt signaloverføringsevne. Dette fører til nedsatt vevsfølsomhet. Systemet "slites ut" og hjertet mister sin evne til å kunne respondere på stimulering. Videre fortsetter den sympatiske "piskan" i form av økt perifer motstand og økt frekvens. Resultatet blir økt belastning under dårligere energiforhold (6).

### 1.1.2 Behandling av hjertesvikt, kort historisk overblikk

Behandlingen av hjertesvikt er komplisert og omfattende. Fokuset for denne oppgaven kommer til å være den delen av behandling som er relevant for det aktuelle temaet, nemlig regulering av den nevro-humorale delen.  $\beta$ AR-agonister (agonister på  $\beta$ -adrenerge reseptorer) er medikamenter som brukes for å forsterke og etterligne sympatisk aktivering.  $\beta$ AR-antagonister er medikamenter som brukes for å motvirke denne aktiviteten.

Siden de kompensatoriske mekanismene fører til økt minuttvolum og initial bedring av symptomer hos pasienter med hjertesvikt, var behandlingen tradisjonelt rettet mot å forsterke de samme mekanismene (3). Pasienter med hjertesvikt ble behandlet med hvile, salt- og væskerestriksjon. Inotrope medikamenter,  $\beta$ AR-agonister, var hyppig brukt.  $\beta$ AR-antagonister, betablokkere, var kontraindiserte på grunn av sine negative inotrope effekter.

I 1973 fikk en 59 år gammel kvinne med langtkommet hjertesvikt takykardi. Hun fikk en bolus practolol for å redusere hjertefrekvensen. Hun ble deretter satt på betablokkere per os to ganger daglig. Pasienten viste en dramatisk bedring av sine symptomer og levde til hun ble over 80 år. Utover på 70- og 80-tallet ble det gjort flere studier med betablokkere hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Nesten alle studiene viste hemodynamisk bedring og mindre symptomer. Mot slutten av 90-tallet ble det gjort flere tungtveiende studier som fjernet enhver tvil om den positive effekten av betablokkere hos denne pasientgruppen (3).

Bruk av betablokkere utgjør i dag en hjørnestein i behandlingen av hjertesvikt. Både symptomatisk og mortalitetsreduserende effekter er godt dokumentert for flere medikamenter. Dette gjelder betareseptorantagonistene metoprolol og bisoprolol, og alfa-1-/betareseptorantagonisten karvedilol (7-9). De gunstige effektene av betablokkere ved hjertesvikt utvikles over lengre tid, fra uker til måneder. Riktig administrering er viktig. Man starter med lave doser, og øker deretter sakte slik at kroppen kan adaptere. Kliniske effekter vil inntre langsomt, ofte etter en forbigående forverring. Motivering av pasienten for å fortsette behandlingen er viktig. Videre er dosejustering og individuell tilpasning underveis essensiell for optimalisering av behandlingen.



Samtidig som man la merke til de paradoksale effektene av  $\beta$ AR-antagonister, merket man at også  $\beta$ AR-agonister hadde en paradoksal effekt (10). Forbedringen pasienten initialt opplevde ved bruk av  $\beta$ AR-agonister var forbigående. Langtidsbruk av samme medikament viste økt mortalitet og morbiditet. I dag brukes inotrope medikamenter kun ved akutte tilfeller av hjertesvikt (11). Tabellen viser en oppsummering av  $\beta$ AR-liganders rolle ved hjertesvikt (10):

	$\beta$ AR-AGONISTER	$\beta$ AR-ANTAGONISTER
AKUTT BRUK	Gunstig	Skadelig
KRONISK BRUK	Skadelig	Gunstig

### 1.1.3 Hvor ligger paradokset?

Paradoksalt nok er det betablokkere som har vist seg mest nyttig i behandlingen av hjertesvikt. Kort oppsummert kan man nevne følgende gunstige effekter ifølge Norsk legemiddelhåndbok:

- Hjertets oksygenforbruk reduseres som følge av redusert hjertefrekvens
- Blodtrykksreduksjon som følge av mindre perifer motstand. Dette fører også til mindre venstre ventrikkel hypertrofi
- Bedre koronar blodstrøm som følge av redusert hjertefrekvens
- Mindre grad av remodelering av hjertet på sikt.

Den totale effekten av betablokkere er bedre hemodynamiske forhold og mindre risiko for arytmi. Redusert hjertefrekvens bedrer energiforholdene for den sviktede myokard. Resultatet er mindre risiko for mortalitet og sykehusinnleggelse.

Selv om flere av de gunstige effektene av betablokkere ved hjertesvikt kan forklares ut i fra deres evne til å redusere skadelige effekter av kronisk forhøyet sympatisk aktivering, er det flere observasjoner som taler for at dette ikke er det komplette bildet. Et eksempel på slik observasjon er bedring av venstreventrikkels ejejsjonsfraksjon og økt kontraktilitet ved langtidsbehandling med betablokkere (12). Hvordan kan blokade av et kontraktil system føre til økt kontraktilitet (12)?

En teori er at flere komponenter i reseptorsignaloverføringsmekanismer som er endret under hjertesvikt justeres delvis tilbake til normale egenskaper under kronisk påvirkning av betablokkere (NLH, 2013). Mekanismene bak disse endringene er ikke fullstendig forstått. Et mulig forklaring som Bond nevner i flere av sine artikler er betablokkeres invers agonisme egenskaper.

#### **1.1.4 Kan invers agonisme være svaret?**

Det har vist seg at kun visse grupper betablokkere egner seg for behandling av hjertesvikt. Kronisk bruk av for eksempel metoprolol og bisoprolol er forbundet med nedsatt risiko for død og sykehusinnleggelse (8). Samme effekt sees ikke ved bruk av andre betablokkere, for eksempel bucindolol (6). Flere av betablokkere som viser effekt ved hjertesvikt oppfører seg som inverse agonismer, dette gjelder for eksempel metoprolol og bisoprolol (11, 13).

En invers agonist er et molekyl som binder seg til samme reseptor som en agonist, men som viser den motsatte effekten av agonisten (14). En forutsetning for at en invers agonist skal kunne utøve sin effekt er at reseptoren må ha et konstitutivt (indre eller basal) nivå av aktivitet i fravær av ligand. Denne iboende eller basale aktiviteten kan føre til spontan aktivering av reseptoren og induserer signalering på egenhånd.

Mens en agonist vil ved binding øke aktiviteten av en reseptor over dens basalnivå, vil en invers agonist senke aktiviteten av reseptoren under dens basalnivå (13). En antagonist hindrer en agonist i å binde seg og hindrer dermed effekt, men utøver ingen egen cellulær aktivitet.

I "two-state model" eksisterer reseptorer i ekvilibrium mellom inaktiv tilstand (R) og en spontant aktiv tilstand (R\*). Agonister vil ved binding føre til en økning i antall reseptorer i aktiv tilstand, mens inverse agonister fører til en økning av antall reseptorer i inaktiv tilstand. Antagonister påvirker ikke likevekt mellom antall aktive og inaktive reseptorer. Kronisk økning av antall reseptorer i aktiv tilstand fører til nedregulering av antall reseptorer og nedsatt signaltransduksjonsevne.

Hjertemuskulatur inneholder  $\beta_{1-}$ ,  $\beta_{2-}$  og  $\beta_{3-}$ -adrenergereseptorer. I et normalt hjerte er det et overvekt av  $\beta_1$ AR. Hjertets funksjon (kontraksjon, relaksasjon, frekvens, ledningsevne) og

metabolisme økes for det meste ved stimulering av  $\beta_1$ AR, men også i noen grad  $\beta_2$ AR.  $\beta_2$ AR relakserer glatt muskulatur og gir vasodilatasjon. Et unntak fra dette er sinusknuten hvor det er en overvekt av  $\beta_2$ AR. Ved kronisk hjertesvikt vil konstant høye verdier av noradrenalin ( $\beta$ AR agonist) føre til en endring av forholdet mellom  $\beta_1$ - og  $\beta_2$ -reseptorer som følge av nedregulering av  $\beta_1$  reseptorer. Dette vil føre til nedsatt funksjon.

Et forklaring på de gunstige effektene er at betablokkes invers agonisme-egenskaper gradvis vil motvirke denne nedreguleringen og endre forholdet mellom  $\beta_1$ AR og  $\beta_2$ AR mot det normale. Dette fører til at tidligere utviklet toleranse reverserer slik at  $\beta$ AR-agonister kan finne igjen sin tapte funksjon (13). Selv om det er usikkert hvilken undertype av  $\beta$ AR denne invers agonismen retter seg mot, er det flere forhold som peker mot  $\beta_2$ AR.

## 1.2 Betablokkere og astma

### 1.2.1 Bakgrunn

Astma er en intermitterende og reversibel obstruksjon av luftveiene som fører til anfallsvis åndenød. Luftstrømmen i lungene balanseres normalt utfra kroppens behov for oksygen. Dette skjer ved hjelp av konstriksjon/dilatasjon av glatt muskulatur i luftveiene. Under normale forhold dominerer parasymptatisk aktivitet som gir bronkokonstriksjon, mens ved ”fight or flight”-situasjoner vil aktivisering av det sympatiske nervesystemet tippe balansen over til sympatisk dominans som fører til bronkodilatasjon.

### 1.2.2 Behandling av astma

#### Rollen av $\beta$ AR agonister i astma

$\beta$ AR-agonister har på grunn av sine bronkodilaterende effekter vært førstelinjehandling ved astma (15). De deles i korttidsvirkende (SABA) som brukes ved anfall og langtidsvirkende (LABA) som brukes profylaktisk. Typiske eksempler på SABA er salbutamol og terbutalin mens salmeterol og formoterol er ofte brukte LABA preparater (15).

- **Akutt bruk av SABA (*Short Acting Betaadrenergic Agonist*):**

Beta-adrenerge agonister er de mest potente bronkodilaterende medikamenter tilgjengelig i dag og anbefales ved akutte astma-eksaserbasjoner. I tillegg til sin

bronkodilaterende effekt virker disse medikamentene hemmende på mastceller og hvite blodceller og minsker ødem og inflammasjon (16).

- **Kronisk bruk av LABA (*Long Acting Betaadrenergic Agonist*):**

Det er gjennom tidene blitt vekket mer og mer bekymringer knyttet til langtidsbruk av  $\beta$ AR-agonister. Økt risiko for sykehusinnleggelse, livstruende astmaanfall og astma-relatert død har i flere studier blitt knyttet til kronisk bruk av LABA (17-19). Bruk av LABA i dag som monoterapi er ikke anbefalt. Samtidig bruk av inhalasjonssteroider gir lavere risikoøkning, men fjerner ikke risiko (18). Adaptasjon og toleranseutvikling er blant mekanismene som bidrar til disse resultatene. Ved kronisk/langtids bruk vil det skje en nedregulering av antall reseptorer. Dette fører til nedsatt respons mot bronkodilaterende medikamenter ved anfall, og dermed mindre sykdomskontroll.

#### **Rollen av $\beta$ AR antagonister i astma:**

Betablokkere er kontraindisert hos pasienter som lider av astma på grunn av sin evne til å kunne utløse bronkokonstriksjon (15, 20). Dette gjelder spesielt ikke-selektive betablokkere. Det har vært observert episoder hvor inntak av 1 dose betablokker har ført til alvorlig astmaeksaserbasjon og til og med død (21). Som følge av disse episodene er betablokkere kontraindisert hos astmatikere. Kronisk effekt av betablokkere er derfor ukjent. Det er viktig å merke seg at nåværende kontraindikasjon av betablokkere i astma baserer seg utelukkende på risiko for bronkokonstriksjon etter akutt administrasjon (22).

#### **1.2.3 Astma, samme medikamenter, samme reseptor, samme effekt, paradigmeskifte?**

Den effekten  $\beta$ AR-ligander gir i behandling av astma er slående lik effekten  $\beta$ AR-ligander gir i behandling av hjertesvikt, men med en viktig forskjell. Denne forskjellen er at kunnskapen om effekten av langvarig administrasjon av betablokkerpreparater hos astmapasienter er mangelfull, mens effekten hos hjertesviktpasienter vet man er gunstig (2).

	KRONISK HJERTESVIKT		ASTMA	
	$\beta$ AR agonister	$\beta$ AR antagonister (betablokkere)	$\beta$ AR agonister	$\beta$ AR antagonister (betablokkere)
AKUTT	Gunstig	Skadelig	Gunstig	Skadelig
KRONISK	Skadelig	Gunstig (var kontraindisert i 25 år)	Skadelig	? (kontraindisert i over 25 år)

Skjematisk fremstilling av  $\beta$ AR liganders kroniske og akutte effekter i hjertesvikt og astma(2)

Et avgjørende spørsmål er om den samme paradoksale effekten av betablokkere kan eksistere ved astma?

Denne problemstillingen ble utforsket av Arboe B. et al. i 2013 (23) i en systematisk litteraturgjennomgang. Studien vurderer tilgjengelig kunnskap om positive og negative langtidseffekter av betablokkere ved astma i dyre- og menneskeforsøk, (inkludert flere forsøk utført av Bond og kolleger), og konkluderer med følgende: ” The available, although limited, evidence suggests that a dose-escalating model of  $\beta$ -blocker therapy to patients with asthma is well tolerated, does not induce acute bronchoconstriction, and, not least, may have beneficial effects on airway inflammation and airway hyperresponsiveness in some patients with asthma. Further studies addressing the potential role of  $\beta$ -blocker therapy for asthma are clearly needed, but careful selection of the target population is warranted”.

Om betablokkere kan bli aktuelle innen behandlingen av astma gjenstår å se. Richard A. Bond og hans kolleger har utført en serie med forskning for teste denne hypotesen. I 2004 utførte de en 28 dagers studie på effekten av nadolol og carvedilol hos mus med astma (24). Resultatet var overraskende, begge medikamentene viste en reduksjon i bronkial hyperaktivitet, altså det motsatte av den akutte effekten. Videre klarte de å bevise at visse

betablokkere reduserer inflammasjon og mucushyperplasi hos astmatiske mus. Interessant nok var disse resultatene observert hos betablokkere med invers agonisme egenskaper. Veien videre var naturlig nok forskning som viste effekt på mennesker. I en pilotstudie utført i 2007 var 10 subjekter med mild astma administrert med nadolol over 9 uker (25). Medikamentet var godt tolerert og viste gunstige effekter på bronkial hyperaktivitet hos 80% av deltakerne.

Disse resultatene, selv om begrenset, peker mot muligheten av at samme paradoksale farmakologien som eksisterte i hjertesvikt kan eksistere i astma. Det er behov for store og godt kontrollerte studier for å støtte denne påstanden. De store etiske utfordringene knyttet til forskning innen dette feltet krever nøye planlegging og gjennomføring for å minimere farene for pasientene.

## **1.3 Andre paradoksale eksempler**

### **1.3.1 Opioid-antagonister ved behandling av kronisk smerte**

Opioider er fellesbetegnelse på substanser som virker på opioidreseptorer som finnes i sentralnervesystemet. Disse midlene har en analgetisk effekt og brukes ved behandling av akutt og kronisk smerte. Opioidreseptorer finnes også i mange andre organer, blant annet i tarmen. Dette gir opphav til flere bivirkninger som kvalme, obstipasjon, kløe og somnolens. Bivirkningene forekommer hyppig og fører til ubehag og nedsatt livskvalitet hos mange pasienter .

Utvikling av toleranse ved kronisk bruk av opioider representerer en stor terapeutisk utfordring. Ofte må dosen økes for å kunne beholde samme terapeutiske effekt. Dette igjen fører til ytterligere utvikling av toleranse, større fare for bivirkninger og utvikling av avhengighet.

Naltrekson er en opioidantagonist og opphever virkningen av opioider (26). Den antagonistiske effekten er kompetitiv, det vil si at den konkurrerer med agonistene om å binde seg til reseptorene. I slike sammenhenger er den totale effekten avhengig av forholdet mellom konsentrasjonen av antagonist og agonister.

Naltrekson er kontroversielt hos pasienter som samtidig står på opioidholdige legemidler. En av grunnene til dette er at interaksjoner på reseptornivå kan føre til at effekten av opioider

kan bli uforutsigbar. I tillegg er det fare for utvikling av abstinens hos pasienter som er avhengig av opioider, dersom konsentrasjonen av naltrekson blir for høy. Paradoksalt nok kan Lav Dose Naltrekson (LDN) ha heldige effekter uten at det går på bekostning av analgetisk effekt. En studie konkluderte med signifikant reduksjon av opioid- induert konstipasjon ved samtidig bruk av oxycodone og naloxone (27). Kanskje enda mer interessant er at flere studier viser at opioid-antagonister i ultra lave doser (ULDN) kan gi analgetisk effekt, eller bedre effekt av opioider. Hypotesen er at ULDN motvirker tidligere utviklet toleranse, slik at reseptoren kan gjenvinne sin tapte funksjon (11, 28).

Selv om bruk av opioid agonist/antagonist kombinasjonspreparater fremdeles er kontroversiell og under forskning, er dette et meget spennende felt som kan representere et gjennombrudd innen behandling av kroniske sykdommer hvor utvikling av toleranse er et problem.

### **1.3.2 Iskemisk prekondisjonering av hjertet**

Bond nevner i flere av sine artikler at paradoksalt farmakologi kan brukes som forebyggende terapi. Et eksempel på dette er iskemisk prekondisjonering eller ”forbehandling” av hjertet. Dette konseptet bygger på at kortvarige iskemiske episoder av hjertemuskelceller kan sette i gang prosesser som gjør cellene mer motstandsdyktige mot fremtidig iskemisk skade. Forutsetningen er at disse angina episodene ikke fører til permanent skade eller død av cellene.

Dette konseptet ble først presentert i 1986 av Charles E. Murry (29). Eksperimentet ble utført på hunder og konkluderte med at gjentatte anginaepisoder kan forsinke celledød etter koronar okklusjon. Infarktstørrelse etter 40 minutter oksygen depresjon ble redusert fra 29% uten prekondisjonering til 7% etter kondisjonering. Mekanismen bak dette er ikke helt forstått, men cellulær adaptasjon som følge av stress-stimuli er en teori (29, 30). Myokardcellene vil som følge av iskemisk stress sette i gang forsvarsmekanismer som bedrer utnyttelse av cellens energilagre. Dette gjør at cellen tåler lengre episoder av oksygendepresjon og forsinker utviklingen av celledød.

Prinsippet iskemisk prekondisjonering har stor klinisk potensiale innen forebygging av hjerte- og karsykdommer.

## 2 Diskusjon og oppsummering

### 2.1 Hva er en paradoksal reaksjon?

En paradoksal reaksjon av et medikament er rett og slett en diskrepans mellom forventet effekt og faktisk effekt av medikamentet. Det er mange paradoksale legemiddelreaksjoner som ikke dekkes av begrepet paradoksal farmakologi. En oppklaring i hva som ligger i begrepet paradoksal reaksjon av et medikament er derfor nødvendig.

Paradoksale reaksjoner kan forekomme som resultat av tilfeldigheter eller individuelle forskjeller (31). Eksempler på faktorer som gir individuelle forskjeller er genetisk predisposisjon, komorbiditet, polyfarmasi, alder og kjønn. Responsen på et medikament er i vesentlig grad avhengig av slike predisponerende faktorer og varierer dermed hos forskjellige individer. Som resultat av dette finnes det ikke noe medikament som gir totalt forutsigbar reaksjon. Dette kan illustreres med følgende eksempel: Den forventede effekten av benzodiazepiner etter inntak er sedasjon og amnesi. Likevel har det blitt rapportert flere kasus hvor pasienter viser økt aggressiv atferd etter inntak (32). Her er det flere momenter som kan bidra til den paradoksale effekten, herunder underliggende sårbarhet, omgivelse, alder, tilstedeværelse av andre nevrologiske sykdommer, situasjonsbetingede faktorer, samtidig inntak av andre stoffer etc. Aggressivitet etter inntak av benzodiazepiner er en paradoksal effekt, men også et resultat av eksterne faktorer og kategoriseres derfor ikke som paradoksal farmakologi.

Samme prinsipp gjelder paradokser sekundært til feil i produksjon eller administrasjon (31). Counterfeit drugs er falske legemidler som kan inneholde andre virkestoffer enn det originale preparatet. Dette kan gi paradoksale effekter. For eksempel kan man etter inntak av antibiotika som mangler riktig virkestoff oppleve økt grad av infeksjon (31).

For at det uforutsette resultatet av et medikament skal kunne klassifiseres som paradoksal farmakologi må den underliggende mekanismen være av generell karakter og ikke sekundær til andre variabler.



## 2.2 Hva er paradoksal farmakologi?

Paradoksal farmakologi er en behandlingsstrategi som sikter på å behandle en sykdom med medikamenter som regnes som kontroversielle eller kontraindiserte for den aktuelle sykdommen. Metoden er ment å kunne brukes både terapeutisk og profylaktisk. Hypotesen er at ved å stresse kroppen under et nøye planlagt design vil man kunne indusere kompensatoriske mekanismer som kan brukes i medikamentell terapi. Ideen bak paradoksal farmakologi bygges på visse prinsipper. Disse vil bli diskutert videre under.

### 2.2.1 Kroniske og akutte effekter av medikamenter er ulike

En konklusjon som støtter hvorfor paradoksal farmakologi kan virke er at de kroniske effektene av medikamenter er forskjellige fra de akutte effektene (11). Dette fordi de akutte effektene er resultat av legemidlets virkningsmekanisme, men de langsiktige effektene er resultat av kroppens reaksjon mot medikamentet (2).

Dette fenomenet er lett å gjenkjenne hos visse medikamenter hvor effekten av medikamentet først viser seg etter en stund. Betingelsen er at denne forsinkelsen i effekt ikke er resultat av farmakokinetiske interaksjoner. Ved bruk av slike medikamenter følger man ofte et strengt doseregime hvor man starter med lav dose og øker dosen sakte til man oppnår platåfase (33). Mekanismen bak de langsiktige effektene varierer i forskjellige medikamentklasser, men er et resultat av kroppens selvregulerende biologi.

Et eksempel på medikamenter som viser sin effekt etter langtidsbruk er selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) ved depresjon . Effekten blir ofte synlig først etter 2 uker, full effekt oppnås etter 4-6 uker. Ofte opplever pasienten en initial forverring av symptomer, men motiveres til å fortsette behandlingen. Mekanismen bak denne forsinkelsen av effekt bygger på monoamin hypotesen. Ifølge ”monoamin–hypotesen” er depresjon en tilstand som er assosiert med lave nivåer av monoaminer (serotonin, noradrenalin og dopamin) i den synaptiske spalten i hjernen. SSRI virker ved å hemme reopptak av serotonin og øker dermed tilgjengeligheten av serotonin i den synaptiske spalten. Selv om SSRI hemmer reopptak av serotonin kort tid etter inntak, viser effekten av medikamentet seg først etter to til fire uker.

5HT<sub>1A</sub>-reseptorer er en undergruppe av serotoninreseptorer. Disse reseptorene finnes i den somatodendrittiske regionen av serotonerge nevroner. 5-HT<sub>1A</sub> fungerer som en autoreseptor: ved høye konsentrasjoner av serotonin inhiberer den serotonerg aktivitet. En hypotese er at økt konsentrasjon av serotonin fører til nedregulering av antall 5HT<sub>1A</sub>-reseptorer, og dermed mindre inhibisjon. Nedreguleringen av reseptorer skjer gjennom endret genekspressjon over tid.

Et annet eksempel på forskjell i akutt og kronisk effekt er utviklingen av toleranse mot visse legemidler. Ved toleranseutvikling endres effekten av et legemiddel som følge av kroppens respons mot legemidlet. Det mest kjente eksempelet er kanskje den analgetiske effekten av opioider som reduseres ved kronisk bruk.

I noen tilfeller kan den kroniske effekten av et medikament være den motsatte av den akutte effekten (2). Igjen kan vi bruke  $\beta$ AR-ligander ved kronisk hjertesvikt som eksempel. Både  $\beta$ AR agonister og  $\beta$ AR-antagonister viste motsatte effekter ved langtids bruk enn ved engangsbruk (10). Dette er forklart nærmere ovenfor.

Et annet eksempel på motsatte effekter er at akutt binding av en ligand til en reseptor fører til økning i reseptorens signaltransduksjonsevne, mens langvarig binding av liganden fører til desensitivering og dermed nedsatt signaltransduksjon.

Mekanismen bak hvorfor et medikament kan gi motsatte effekter er ikke fullstendig forstått. En hypotese er at et legemiddels invers agonisme egenskaper setter i gang egne cellulære mekanisme. Dette er forklart nærmere ovenfor.

En annen hypotese er at et medikament kan påvirke samme reseptor på forskjellige måter. Dette konseptet kalles "funksjonell selektivitet" eller "biased signalling" (34). I tradisjonell farmakologi blir ligander kategorisert som agonister, antagonist eller inverse agonister. Binding av en ligand til en reseptor vil aktivere en nedstrømsignalvei som modulerer intracellulær aktivitet og utløser en effekt. I funksjonell selektivitet blir visse ligander sett på som verken en agonist eller en antagonist, men en kombinasjon av begge. Dette fordi slike ligander kan "velge" hvilken signalvei de vil aktivere. I tillegg er det vist at visse reseptortyper kan aktivere forskjellige nedstrømsignalveier avhengig av type ligand som

binder seg til reseptoren. Mens endogene ligander oftest vil være agonister som kan aktivere begge eller alle de forskjellige signalveiene er det vist at man kjemisk kan syntetisere ligander som selektivt kan aktivere en av disse signalveiene. Dette kalles funksjonell selektivitet og kan utnyttes terapeutisk ved at man selektivt kan styrke en ønsket effekt av en reseptor uten å styrke en uønsket effekt.

Uansett mekanismen bak er konklusjonen om at et medikament kan vise motsatte effekter kjent og akseptert i farmakologien. I noen områder, spesielt i psykofarmakologi, brukes denne mekanismen bevisst ved flere tilstander. Denne motsatte effekten viser at paradoksal farmakologi er en strategi som kan virke.

Det er viktig å nevne at ved dagens praksis baseres behandlingsregimet ofte på evaluering av de umiddelbare effektene av en substans (35). Antagelsen om at den langsiktige effekten er en forlengelse av den umiddelbare effekten er ikke uvanlig (12). Ved initial bedring fortsettes behandlingen mens ved initial forverring seponerer vi medikamentet. Igjen kan vi bruke hjertesvikt som et eksempel. Bruk av  $\beta$ AR-agonister førte til initial bedring, dermed ble de en del av behandlingen. Bruk av  $\beta$ AR-antagonister førte til en initial forverring, og dermed ble de kontraindisert. Historien har vist at begge antagelsene var feil: I dag utgjør  $\beta$ AR-antagonister en hjørnestein i behandlingen, mens  $\beta$ AR-agonister nesten ikke brukes ved kronisk hjertesvikt. Med andre ord førte denne ”praksisen” til både mangel på riktig behandling og samtidig feilbehandling.

### **2.2.2 Rollen av dose i paradoksal farmakologi**

Det er viktig å skille paradoksal farmakologi fra begrepet hormesis. Hormesis er et begrep som går ut på at man får forskjellige effekter av et medikament avhengig av dose (31). Dette begrepet brukes mye i toksikologi. Visse medikamenter kan være gunstige ved lav dose, men skadelige ved høye doser eller omvendt. Et eksempel er cellegift. Et annet eksempel er visse typer antibiotika som viser baktericid effekt kun ved høye konsentrasjoner.

Effekten av paradoksal farmakologi er ikke et resultat av over- eller underdosering, men kan forekomme ved tiltenkt doseregime (35). Den paradoksale effekten er resultat av endringer i cellulær struktur og funksjon som tar tid for å utvikle seg, dermed en ”tidsavhengig effekt”.

Utvikling av toleranse er et eksempel på tidsavhengig medikamenteffekt. Kronisk stimulering fører til nedregulering/oppregulering av antall reseptorer. Dette skjer bl.a. via endring av genekspresjon, som er en tidsavhengig prosess.

Selv om effekten av paradoksal farmakologi er avhengig av tid for å kunne utvikle seg, er nøye dosedesign en forutsetning for å kunne benytte seg av denne metoden (10). I eksemplet med betablokkere og hjertesvikt, var den initiale forverringen pasienten opplevde, forbundet med høye doser. Ved oppstart av betablokkere hos hjertesviktpasienter i dag skal den initiale dosen være lav. Opptitrering må skje langsomt og under nøye oppfølging av puls, blodtrykk og kliniske tegn som svimmelhet.

Bond presiserer at nøye legemiddeldosering etter prinsippet ”start low, go very slow” bør gjelde i alle felt hvor paradoksal farmakologi kan være aktuell (2). Dette minsker ubehaget hos pasienten, minsker risiko for uønskede effekter og gir bedre sykdomskontroll. Tanken er å gi kroppen tid til å adaptere seg. Videre argumenterer han med at mange kontraindikasjoner mot legemidler i dag baserer seg hovedsakelig på umiddelbare effekter av medikamenter hvor dosen kan ha vært for høy. Dette er illustrert i eksemplet betablokkere og hjertesvikt tidligere i dette avsnittet.

### **2.2.3 Paradoksal strategi for behandling av kroniske sykdommer**

Gitt konklusjonen at kroniske effekter av medikamenter er resultat av kroppens reaksjon mot medikamentet og ikke en følge av medikamentet per se, sikter paradoksal farmakologi på å dra nytte av denne paradoksale reaksjonen.

Ved behandling av somatiske tilstander virker det intuitivt å reversere det som forårsaker patologien. Dersom patologien er et resultat av sympatisk overaktivitet, gis  $\beta$ AR-antagonister, som blokkerer binding av noradrenalin og dermed minsker den patologiske overaktivering (33). Men hvis underaktivering av det sympatiske systemet er problemet, prøver vi å forsterke det ved å administere  $\beta$ AR-agonister.

En slik tilnærming er hensiktsmessig som symptomlindrende behandling og i akutte tilstander, men ved kronisk bruk oppstår flere problemer. Toleranse mot medikamentet utvikles når den cellulære responsen til en substans reduseres som følge av jevnlig bruk (36).

Det finnes forskjellige mekanismer bak utviklingen av toleranse. En av dem er desensitivisering av reseptoren for liganden (agonisten) som følge av gjentatte interaksjoner. En annen mekanisme er reduksjon i antall reseptorer. Toleranse kan også utvikles mot antagonist, da skjer det motsatte av det ovennevnte, nemlig en hypersensitivitet av reseptorer og økt reseptortetthet.

Toleranse representerer et stort problem innen behandling av kroniske tilstander. Ofte må dosen økes for å kunne beholde samme terapeutiske effekt. Dette øker faren for ytterligere toleranseutvikling og bivirkninger. "Drug holiday" er en metode som brukes for å motvirke utvikling av toleranse(36). Denne metoden går ut på å gjøre bevisst avbrudd i farmakoterapi for et bestemt klinisk formål. Oftere er formålet reversering av toleranseutvikling. Denne metoden er ikke uten bivirkninger, idet det kan destabilisere pasienten og føre til seponeringsreaksjoner (36). Disse utfordringene illustrerer at behandlingen av mange kroniske tilstander ikke er optimal og at det er behov for nytenkning.

Paradoksalt farmakologi foreslår at behandlingen av kroniske tilstander bør sikte mot kroppens fysiologiske tilpasningsreaksjon mot legemidler, og ikke mot legemidlets primære virkningsmekanisme. Gjentatt kronisk medikamentell stimulering vekker kroppens kompensasjonsmekanismer og provoserer frem en reaksjon fra kroppen som forsøker å finne tilbake til det normale ved å motsette seg denne konstante stimuleringen.

Slik tilnærming til behandling er kontrainuitivt av flere grunner:

- Fravær av en kortsiktig bedring av tilstanden
- Eventuelt forverring av tilstanden
- Begrenset forskning
- Begrenset forståelse av de cellulære mekanismer involvert
- Grunnlaget for å bruke slike paradoksale reaksjoner for terapi er et skjørt tema. For hvordan kan man forsvare å tilføre kroppen mer av det som gjør den syk?

## **2.2.4 utfordringer knyttet til paradoksal farmakologi**

### **Utfordringer knyttet til å kunne kjenne igjen paradoksale effekter**

For å kunne detektere paradoksale reaksjoner er det viktig å kunne vurdere behandlingseffekt. Å vurdere behandlingseffekt i klinisk hverdag er en krevende oppgave, spesielt ved kroniske sykdommer hvor målet er symptomlindring og ikke helbredelse (37).

Sykdomsbildet ved kroniske sykdommer er ekstremt sammensatt avhengig av pasientens biologi, aktuell sykdom, andre samtidige sykdommer, tidsforløpet, gjennomgått behandling, medikamentinteraksjoner, intoleranse og bivirkninger, for å nevne noe. Slike faktorer bidrar til stor usikkerhet i forbindelse med medisinsk behandling, og ikke minst tvil om effekten av behandlingen. I tillegg er ofte dokumentasjon knyttet til behandlingseffekt utydelig og vanskelig å tolke (37). Richard Bond og medarbeidere skal ha stor respekt for at de klarte å tenke utenfor boksen og se et mønster der andre så tilfeldigheter.

### **Utfordringer knyttet til forskning:**

Bond mener at forskning innen nevrologiske og psykiatriske sykdommer skiller seg i vesentlig grad fra forskningen innen perifere somatiske lidelser (33). Kompleksiteten i sentralnervesystemet og mangel på fullstendig forståelse av sykdomsmekanismer gjør forskningen i dette feltet langt mer utforskende i den betydning at også medikamenter som i teori ikke skulle gi effekt vurderes. Et eksempel er forskning med serotonin-antagonister i behandling av depresjon (33). Bevissthet om den store usikkerheten knyttet til langtidseffekter av behandling fører også til en mer empirisk tilnærming.

Innen somatiske lidelser er forklaringsmodeller av sykdommer i større grad vitenskapelig støttet (33). Dette kan gi en illusjon av forutsigbarhet ved bestemmelse av behandlingsstrategi. Ofte er hypotesen om hva vi ønsker å oppnå ved forskningen nøye planlagt før vi starter med forskningen. En slik klar agenda gir lite rom til kreativitet og kan føre til at resultatet av forskningen blir tolket i favør av ønsket utfall. I tillegg er forskning innen moderne medisin styrt av mange eksterne faktorer. En kommersiell tilnærming til utvikling av legemidler kan begrense innovasjon og nytenkning.

## **Etiske utfordringer**

Paradokser representerer en svakhet eller mangel innen teori som kan bety feil- eller underbehandling av pasienten. Selv om paradokser er selvmotsigende og bryssomme er det viktig at de erkjennes. Vår persepsjon må basere seg på hvordan ting egentlig er, og bør ikke være farget av hvordan vi tror de burde være. Uavhengig av Bond sine påstander, må vi søke å finne bakenforliggende årsaker bak paradokser. Paradokser som ikke kan forklares ut i fra individuelle forskjeller og som strider mot kjent teori, kan være en verdifull kilde til kunnskapsutvikling. Bare dersom vi erkjenner disse har vi mulighet til å eliminere overraskende hendelser og øke behandlingspresisjon.

Om paradoksal farmakologi i fremtiden vil finne sin plass i moderne medisin gjenstår å se. Store etiske utfordringer gjør at forskning i dette feltet er utfordrende. Nøye studiedesign og utvelgelse av forsøkspersoner minsker denne risikoen, men fjerner den ikke. Samtidig er observasjoner fra klinikken, resultater fra dyreforsøk og kliniske enkeltstudier omfattende nok til å så tvil om dagens praksis ved flere kroniske sykdommer, for eksempel ved astma.

Vi skylder oss selv og våre pasienter å gi paradoksal farmakologi en reell sjanse gjennom forskning, men vi må ikke bli så entusiastiske på forskningens vegne at vi blir uforsiktige. Likevel kan man argumentere for at det er uetisk å ikke utforske disse mekanismene videre. Historien om betablokkere og hjertesvikt illustrer dette.

*"By denying scientific principles, one may maintain any paradox".*

*Galileo Galilei*





# Metodebeskrivelse

Jeg har gjort en litteraturstudie på et farmakologisk begrep som er lite kjent i medisinske fagmiljøer. For å finne dybdeinformasjon måtte jeg dele søket etter kunnskap i to underdeler:

1. Søk på litteratur om paradoksal farmakologi representert som en farmakologisk strategi. Dette søket var hovedsakelig begrenset til primærartikler i Pubmed og Embase.
2. Søk på fagkunnskap innen patologi og behandling. Dette søket var hovedsakelig basert på kunnsakspyramiden i Helsebiblioteket siden det allerede er kritisk vurdert.

Metodebeskrivelse for hver del beskrives separat.

Paradoks farmakologi er et vidt begrep som kan romme veldig mye. Et enkelt søk i Pubmed på ”paradoxical pharmacology” gir over 7000 treff. Søk med synonyme begreper som: adverse effects, additional effects, paradoxical effects, bidirectional drug reactions, biased effects, gav heller ikke en tilstrekkelig begrensning.

Utfordringen er å skille litteratur som omhandler ”paradoksal farmakologi” som en strategi fra litteratur om uønskede effekter av medikamenter. Søket på ”paradoxical pharmacology” and ”treatment strategy” ga 74 treff, av dette var to artikler relevante.

Da Richard A. Bond er en pioner i dette feltet, fortsatte jeg søket utfra artikler skrevet av ham. Jeg identifiserte åtte artikler av hans arbeid på dette emnet. Dette danner hovedgrunnlaget for oppgaven når det gjelder paradoksal farmakologi. Det var ikke mulig å finne litteratur som på en oversiktlig måte motbeviser Bond sine påstander. Dette presenterer en mulig bias i diskusjonsdelen.

Når det gjelder teoretisk bakgrunn (patologi og behandling av astma og hjertesvikt) var det igjen delt i flere underdeler for å sikre best mulig oversikt . Søket var gjort i Helsebiblioteket og var basert på oversiktsartikler og dermed ikke kritisk vurdert. Bruk av betablokkere hos astmatikere er fremdeles under forskningsstadiet. Søket på dette tema var gjort i Pubmed og Embase. Det er hovedsakelig Bond og hans medarbeidere som står for denne forskningen. I tillegg til artiklene skrevet av ham brukte jeg en oversikts artikkel, ”Betablockers, friend or foe in asthma?”.

Bruk av ikke selektive betablokkere hos KOLS pasienter er bedre dokumentert, men var vurdert som ikke representativ grunnet systematisk forskjell mellom KOLS pasienter og astma pasienter. KOLS pasienter har gjennomsnittlig høyere alder, høyere komorbiditet og større grad av polyfarmasi.

Farmakologiske teorier: teori om reseptor-, agonist, antagonist og invers agonist, virkningsmekanisme og utvikling av toleranse var basert på Wikipedia og NLH (2013). Informasjon hentet fra disse kildene var videre sjekket mot faglitteratur. I tillegg var nettsidene til RELIS brukt.

# LITTERATURLISTE

1. Baweja R, Belin PJ, Humphrey HH, Babocsai L, Pariseau ME, Waschbusch DA, et al. The Effectiveness and Tolerability of Central Nervous System Stimulants in School-Age Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Disruptive Mood Dysregulation Disorder Across Home and School. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016;26(2):154-63.
2. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behavioural pharmacology*. 2011;22(5-6):385-9.
3. Swedberg K. History of Beta blockers in congestive heart failure. 1998:29-30.
4. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1747-62.
5. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiology clinics*. 2014;32(1):33-45, vii.
6. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;344(22):1659-67.
7. Zhang X, Shen C, Zhai S, Liu Y, Yue WW, Han L. A meta-analysis of the effects of beta-adrenergic blockers in chronic heart failure. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(4):2489-96.
8. Hoffman J, Grimm W, Maisch B. [Beta blockers in therapy of chronic heart failure]. *Herz*. 2002;27(2):150-65.
9. Yamaji M, Tsutomoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, et al. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(6):1067-73.
10. Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: can "beta blockers" be useful to treat asthma? *Pharmacology & therapeutics*. 2007;115(3):360-74.
11. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32(4):197-200.
12. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends in pharmacological sciences*. 2001;22(6):273-6.
13. Dudekula N, Arora V, Callaerts-Vegh Z, Bond RA. The temporal hormesis of drug therapies. Dose-response : a publication of International Hormesis Society. 2006;3(3):414-24.
14. Khilnani G, Khilnani AK. Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian Journal of Pharmacology*. 2011;43(5):492-501.
15. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. beta2-agonist therapy in lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(7):690-6.
16. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(1):18-24; quiz 5.
17. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled

- corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(20):2583-93.
18. Szeffler SJ, Busse WW. The long-acting beta-adrenergic agonist controversy in asthma: troublesome times! *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(6):1256-9.
  19. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2009;118(2):115-20.
  20. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145(4):779-86.
  21. Benson MK, Berrill WT, Cruickshank JM, Sterling GS. A comparison of four beta-adrenoceptor antagonists in patients with asthma. *British journal of clinical pharmacology*. 1978;5(5):415-9.
  22. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1981;282(6263):548-9.
  23. Arboe B, Ulrik CS. Beta-blockers: friend or foe in asthma? *International journal of general medicine*. 2013;6:549-55.
  24. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, Cuba D, Knoll BJ, Callaerts PF, et al. Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(14):4948-53.
  25. Hanania NA, Singh S, El-Wali R, Flashner M, Franklin AE, Garner WJ, et al. The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(1):134-41.
  26. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;300(2):588-96.
  27. O'Brien T. The attractiveness of opposites: agonists and antagonists. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2015;29(1):67-9.
  28. Taylor R, Jr., Pergolizzi JV, Jr., Porreca F, Raffa RB. Opioid antagonists for pain. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(4):517-25.
  29. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circulation research*. 1990;66(4):913-31.
  30. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
  31. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug safety*. 2012;35(3):173-89.
  32. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1177-85.
  33. Bond RA. Can intellectualism stifle scientific discovery? *Nature reviews Drug discovery*. 2002;1(10):825-9.
  34. Sivertsen B, Holliday N, Madsen AN, Holst B. Functionally biased signalling properties of 7TM receptors – opportunities for drug development for the ghrelin receptor. *British journal of pharmacology*. 2013;170(7):1349-62.

35. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Medical hypotheses*. 2005;64(5):1050-9.
36. Howland RH. Medication holidays. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. 2009;47(9):15-8.
37. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ : British Medical Journal*. 2007;334(7589):349-51.