

## Läkemedelshistoria

Mitt namn är Per Hellström och jag är professor vid institutionen för medicinska vetenskaper vid Uppsala universitet. Jag har arbetat med farmakologi och läkemedelsutveckling sedan lång tid tillbaka. Jag ska be att få ta med dig på en spännande resa genom läkemedelsutvecklingen långt tillbaka från 1700-talet och fram till våra dagar.

När det gäller läkemedelshistoria så kan man säga att allt startade på 1700-talet med upptäckten av fingerborgsblomman och digitalis som ingår som aktiv substans i den. Efter det kom utvecklingen av Salicylsyra som framställdes som en industriell produkt på 1800-talet och sedan hände inte särskilt mycket förrän man kom fram till 1940-talet då helt plötsligt penicillinet upptäcktes, det här skedde under andra världskriget och det är först efter andra världskriget som vi har haft en explosionsartad utveckling av vår farmakologiska kunskap. Vid 1949 plötsligt upptäckte kortison som ett undergörande medel mot olika typer av inflammation framförallt reumatism och senare under 1950-talet läkemedel mot psykiska sjukdomar, under 60-talet läkemedel som blodtryckssänkande och läkemedel mot astma, under 1970-talet läkemedel mot magsår och senare under 1980-talet läkemedel mot hjärtsvikt och blodfettsänkande preparat.

Under 2000-talet har vi gått in i en helt ny era när det gäller läkemedelsbehandling och det är framförallt inom området för antiinflammatoriska läkemedel där vi har cytokinhämmare som aktiva läkemedel, vi talar här om behandling med biologiska läkemedel där vi använder oss av specifika antikroppar som är riktade mot den inflammatoriska reaktionen.

Om vi går tillbaka till den ursprungliga kunskapen om farmakologi så startar det med ämnet farmakognosi.

Farmakognosi det är läran om naturprodukter med läkande effekt och de här naturprodukterna de ska då användas antingen för upptäckt eller för framställning av läkemedel.

Den vetenskapliga modellen man använder sig av inom farmakognosin är att man observerar en organism där man då tycker sig kunna identifiera en biologisk effekt.

Den här biologiska effekten måste renodlas på något sätt och man använder sig då ofta av en så kallad Bioassay alltså en mätmetod, där man kan identifiera den biologiska effekten som man har i t.ex. ett växtextrakt eller ett extrakt från något djur. Sen kommer vi till den svåra delen av det här och det är att identifiera den kemiska strukturen. Det här är ofta ett mödosamt arbete och mycket jobb och mycket ansträngningar har genom åren lagts ner på att identifiera den kemiska strukturen men det är nyckeln till vår kunskap. Utifrån den kemiska strukturen på det kommande läkemedlet så kan det utvecklas vidare till ett läkemedel eller användas som ett förstadium till vidare utveckling av läkemedel. Vi måste sedan komma fram till en klinisk användning av de här substanserna och det är då som farmakognosin går över till ren farmakologi.

Begreppet bioassay vill jag förklara som en metod att mäta hjärtats aktivitet när det pumpar.

Vi ser här överst till vänster hur man har tillsatt olika mängder av digitalis till en muskelbit från hjärtat och med stigande dos och med längre effektid av den här digitalisdosen så får man en ökad kontraktionskraft i hjärtmuskeln.

Digitalis har man visat att det ger både en ökad muskelkraft i hjärtats muskulatur och också en snabbare kraftutveckling vilket ger en kraftfull stimulans till hela hjärtarbetet och alltså en ökad pumpförmåga.

Vi tar nu steget vidare över till farmakologi det här rör sig om läran om läkemedel. Läkemedel definieras som färdiga produkter som ska användas för att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom hos människa eller djur. Farmakologi innefattar en mycket bred kunskapsbas när det gäller användningen av läkemedel på människor och djur.

Jag vill nu göra en historisk tillbakablick på några olika läkemedel som haft stor betydelse för farmakologins utveckling och våra möjligheter att behandla sjukdomar.

Till att börja med acetylsalicylsyra som utgångspunkt för läkemedel mot värk och inflammation. Sedan vidare utvecklingen av antiinflammatoriska läkemedel och hur sådana läkemedel har utvecklats fram till dags dato. Jag tänkte sedan också berätta om antibiotika som haft betydelse för våra möjligheter att behandla sjukdomar.

Till att börja med acetylsalicylsyra. Man noterade lång tid tillbaka, redan på 500-talet att extrakt från pilblad hade effekt mot smärta och feber, sen dröjde det drygt 1000 år innan man kom fram till hur man skulle renframställa salicylsyra från salixrot. Salicylsyra användes på den tiden mot reumatisk feber och fram till år 1898 så lyckades man isolera salicylsyra som den aktiva substansen i salixrot, detta skedde med hjälp av en känd farmakolog, Hoffman som arbetade i Schweiz. Man lärde sig sedan också att man kunde öka aktiviteten av salicylsyra genom att koppla på ytterligare en kemisk molekyl nämligen acetylgruppen och här har vi då dagens läkemedel alltså acetylsalicylsyra som vi använder oss av på många olika områden inom medicinen idag. Vid användningsområden som är godkända för acetylsalicylsyra är framförallt värk, feber, olika former av inflammation och nu på senare tid har vi också lärt oss att acetylsalicylsyra kan motverka bildning av blodpropp alltså det vi talar om som trombos, det här är ett väldigt viktigt område och trombosprofylax är alltså någonting som vi aktivt använder oss av för att förebygga utvecklingen av stroke och utveckling av hjärtinfarkt hos våra patienter.

Acetylsalicylsyra som fortfarande är under utveckling, läkemedlet har en känd verkningsmekanism och vi är väl förtrogna med de indikationer som finns för behandling med acetylsalicylsyra. Vi känner också till de sidoeffekter som läkemedlet har och vi har idag lärt oss att balansera behandling med Acetylsalicylsyra så att vi på bästa sätt kan åstadkomma de terapeutiska effekterna utan att egentligen ha några stora problem med läkemedlets biverkningar.

Utvecklingen av moderna antiinflammatoriska läkemedel har sin utgångspunkt i acetylsalicylsyra. I nästa steg upptäckte man 1949 att kortison som är en så kallad steroid, alltså ett hormon som bildas i binjurens bark hade kraftfulla antiinflammatoriska egenskaper. Preparatet användes första gången vid Mayo kliniken i USA och hade då en undergörande effekt på patienter med reumatism. Vi använder idag fortfarande kortison som ett mycket effektivt antiinflammatoriskt läkemedel vi försöker begränsa behandlingen med kortison till korta intensiva perioder med hög antiinflammatorisk aktivitet.

I nästa steg har vi kommit vidare till en utveckling av acetylsalicylsyra till vad vi kallar non steroida antiinflammatoriska läkemedel, förkortat NSAID, eller, som vi också kallar läkemedlen, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. I den här gruppen av läkemedel har vi substanser som har en blockerande effekt på de bägge enzymerna cox-1 och cox-2 som styr bildningen av prostaglandiner i kroppen.

Från den gamla typen av antiinflammatoriska läkemedel som vi brukar beteckna som små molekyler, har vi numera gått över till en helt annan form av antiinflammatorisk behandling.

Den nya formen av antiinflammatorisk behandling baserar sig på antikroppar som är specifikt riktade mot olika typer av cytokiner i inflammationskaskaden. Vi brukar beteckna den här typen av läkemedel som biologiska läkemedel.

Jag vill nu säga några ord om utvecklingen av antibiotika. Det stora genbrottet för antibiotikabehandling kom 1944 när Fleming konstaterade att mögelsvamp bildar ett ämne som kunde döda bakterier. Penicillinet har sedan använts som utgångssubstans för fortsatt läkemedelsutveckling i riktning mot flera olika typer av antibiotika. Under 1950 och 1960-talet så fick vi tetracykliner och erytromycin som effektiva antibiotika i sjukvården, under 1970 och 1980-talet har vi sedan fått vidare utveckling av nya antibiotika i form av cefalosporiner och imidazoler som alla har en mycket kraftig antibiotisk verkan. Problemet i det här sammanhanget är användningen av antibiotika alltid leder till en resistensutveckling och det gäller här att hålla den risken nere så mycket som möjligt genom att använda sig av antibiotika på ett klokt och övervägt sätt så att vi inte riskerar en galopperande resistensutveckling.

När vi behandlar med antibiotika så står vi inför olika typer av behandling och olika typer av effekt av antibiotika, när det gäller att välja behandlingsväg så kan vi dels välja att behandla med smalspektrumantibiotika vilket alltid är en fördel om vi kan rikta behandlingen mot en speciell typ av bakterie. I andra situationer känner vi inte till vilken typ av bakterier som orsakar sjukdom eller så finns det helt enkelt inte tiden att invänta ett odlingssvar och då måste vi använda oss av bredspektrumantibiotika för att få en säker effekt. De effekter som antibiotika sedan har på bakterier brukar vi dela upp i en baktericid verkan vilket innebär att bakterierna kommer att dö under påverkan av antibiotika och för det andra en bakteriostatisk verkan vilket innebär att antibiotikan kommer att minska tillväxten av bakterierna och på det viset så får man en situation där kroppens egna immunsystem och antibakteriella funktioner får sköta den slutgiltiga avdöningen av bakterierna.

Den här bilden visar den explosiva logaritmiska tillväxten av bakterier i en infektionshärd, den översta kurvan visar hur infektionen och antalet bakterier ökar i infektionshärden. Den nedre kurvan ett antibiotikum med baktericid verkan kan avdöda bakterierna. Den mellersta kurvan visar hur ett antibiotikum med bakteriostatisk effekt kommer att hålla bakterietillväxten på rak arm men här får man lita till kroppens egna försvarsmekanismer för att få en slutlig läkning av den infektion patienten har. Det finns naturligtvis en fördel här att använda ett läkemedel med baktericid verkan eftersom detta verkligen då avdödar bakterierna till skillnad från antibiotika med bakteriostatisk verkan.

När det gäller framtidens infektionsbehandling så har vi en viktig roll i att motverka resistensutveckling hos bakterier. Vi har tidigare haft en mycket god tillgång på antibiotika och vi har hela tiden haft möjligheter att ta fram nya antibiotika som haft effekt på olika typer av bakterier som har betydelse i sjukvården, vi har kunnat hitta antibiotika med effekt mot sjukhussjuka, vi har också kunnat hitta nya antibiotika som har effekt på multiresistenta tarmbakterier. Som det ser ut idag i dagens sjukvård så måste vi begränsa användningen av antibiotika, det här är naturligtvis för att minska resistensen. Istället för att använda oss av antibiotika frikostigt så har vi idag blivit mer inriktade på noggrann hygien och framförallt aseptik när det gäller alla behandlingsformer inom sjukvården.

Sammanfattningsvis vill jag peka på det faktum att nästan alla läkemedel som vi använder oss av i sjukvården har sin grund i naturliga produkter.

Jag började min berättelse med acetylsalicylsyra som kommer från pilträdet. Jag nämnde också kortison som egentligen är ett kroppseget hormon från binjurebarken och vi har till sist antibiotika som har framställts ursprungligen från mögelsvampen. Och med det här avslutet på denna presentation så vill jag tacka för uppmärksamheten under den här framställningen