

Ny serie:

LÄKEMEDELS VERKNINGSMEKANISMER

Läkartidningen inleder i detta nummer en serie om läkemedels verkningsmekanismer. Kunskap om dessa mekanismer ökar vår förståelse inte bara för hur läkemedlen bäst skall utnyttjas (och hur biverkningarna ofta är en oundviklig konsekvens av samma primära effekt som förorsakar de terapeutiska effekterna) utan även för sjukdomars genes.

Läkemedel används ju för att bota, förebygga eller diagnostisera sjukdom eller symtom på sjukdom, men de utövar inte sina effekter på sjukdomar. Den stora majoriteten av läkemedel binds till specifika molekyler som förekommer hos såväl den friska som den sjuka människan. Genom att förändra molekylernas funktion kan läkemedlen åstadkomma de önskvärda effekterna i den enskilda cellen och på organismen. Kunskap om de mekanismer genom vilka läkemedlen utövar sina effekter ökar vår förståelse för att de terapeutiska effekterna och biverkningarna i allmänhet är sidor av samma mynt.

Prostaglandiner är inte bara inkopplade i symtomen av en inflammation, utan syntesen av prostaglandinliknande ämnen krävs för att våra blodplättar och vita blodkroppar skall fungera optimalt. När vi därför hämmar syntesen av de prostaglandiner som bidrar till feber och smärta kan vi också påverka blodstillning och magslemhinnans funktion [1]. Detta framgår också av seriens inledande artikel av Ernst Oliw i detta nummer.

Nästa generation aktiva substanser

Kunskap om etablerade läkemedels verkningsmekanismer utgör den naturliga startpunkten för att ta fram nästa generation av aktiva substanser. När man nu vet att NSAID (non-steroidal

Författare

BERTIL B FREDHOLM

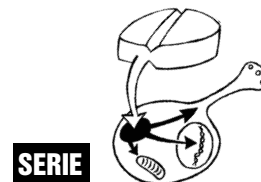
professor i farmakologi, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.

anti-inflammatory drugs) kan ge både positiva och negativa effekter genom hämmad prostaglandinbildning ger upptäckten att de prostaglandinbildande enzymerna finns i flera former en möjlighet att framställa nya ämnen med en förbättrad kvot mellan positiva och negativa effekter. Utvecklingen av nya kalciumantagonister, neuroleptika och sedativa är exempel på samma flerstegsprocess, där kunskap om verkningsmekanismer är primus motor. De sistnämnda områdena kommer att behandlas i separata artiklar i serien.

En ökad kunskap om hur läkemedlen utövar sina effekter kan också ha avgörande betydelse för vår förståelse av själva sjukdomens natur. Många av våra läkemedel har tagits fram innan vi haft en klar bild av hur sjukdomssymtom uppkommer. Studierna av digitalis verkan visade först hjärtats betydelse för vätskeretention; senare har visats vilken central roll Na-K-ATPAs har för att reglera cellers funktion. När verkningsmekanismen för bensodiazepiner som diazepam blev klarlagd kom vi att förstå hur så komplexa fenomen som sömn, epileptiska kramper och till och med vårt stämningsläge ytterst beror på en balans mellan stimulerande och inhiberande nervretningar (artikel följer i serien).

Lätt att dra alltför långtgående slutsatser

Men det är lätt att dra slutsatserna alltför långt. Det faktum att β -receptorblockerande läkemedel kan användas för att sänka blodtrycket skall inte tas som intäkt för att hypertoni beror på överaktiva β -receptorer (artikel följer). På motsvarande sätt får man inte förledas att tro att schizofreni primärt är en dopamindefekt bara för att flertalet idag använda läkemedel hämmar dopaminreceptorer (artikel följer). I stället visar dessa exempel att läkemedel genom att påverka ett betydelsefullt modulatoriskt system kan korrigerar störningar som beror på primära förändringar inom helt andra reglersystem, t ex sådana som styr cellers utmognad och tillväxt.



SERIE

Läkemedelsmekanismer

Dessa insikter bör också dämpa optimismen om de terapeutiska konsekvenserna av den explosionsartade utvecklingen inom molekylärgenetisk forskning. Identifiering av gener som ensamma eller i kombination ger upphov till sjukdom innebär inte med nödvändighet att vi funnit kungsvägen till bot. Högt blodtryck och flera psykiska sjukdomar botas inte genom att man direkt angriper grundfelet, vilket detta är, utan genom att man påverkar en reglerande mekanism.

På samma sätt kommer det antagligen att visa sig att framgångsrik terapi även vid sådana sjukdomar som beror på en enda defekt gen kommer att åstadkommas genom att man finner vägar att gå runt problemet snarare än avlägsna det.

Ett intressant exempel på detta är cystisk fibros. Den ansvariga genen har identifierats, och det visar sig att flera olika mutationer i proteinet leder till en förändrad kloridtransport i många av kroppens epitelceller. Men kloridkanalen är inte identisk med »cystisk fibrosprotein» [2]. Detta öppnar möjligheter att påverka kanalen via ett annat reglersystem än det som styrs av det defekta proteinet: stimulering av en receptor för adenosin- och uridintrifosfat (ATP och UTP) kan aktivera kloridtransportören och återställa kloridtransporten t ex i andningsvägarnas epitelceller [3].

Metoden att stimulera kloridtransporten på detta indirekta sätt genom en inhalation av uridinnukleotider visar sig också fungera kliniskt. Det är mer än man ännu kan säga om försök att med virusbaserad genöverföring återställa lungfunktion.

Hypotesers hållbarhet

Det finns också många exempel på att läkemedel utvecklats utgående från

en hypotes om patogenes, men att det från hypotesen utvecklade, terapeutiskt välfungerande läkemedlet vid en förnyad analys visat sig ha helt andra effekter.

De teorier som låg bakom utvecklingen eller utprövningen av litiumterapi vid manodepressiv sjukdom, eller användningen av fentiazinderivat vid neuropsykiatrisk sjukdom, visar med övertydlighet att hypoteser inte behöver vara korrekta för att generera terapeutiskt användbara strategier.

I andra fall är den hypotes som legat till grund för läkemedelsutvecklingen delvis korrekt, men de aktiva läkemedlen har ett bredare verkningspektrum. Hämmarna av »angiotensin converting enzyme», ACE, utvecklades från hypotesen att njurens renin, och via renin genererat angiotensin, spelar en central roll i blodtrycksregleringen, något som bl a fått stöd från sofistikerade datasi- muleringar av blodtrycksreglering. Att hämma omvandlingen av det föga vaso- aktiva angiotensin I till den kraftiga vaso- konstriktorn angiotensin II verkade därför ytterst rationellt. ACE-hämmarna visade sig snabbt vara ytterst effekti- va blodtryckssänkande substanser med skyddseffekt även vid hjärtinfarkt (arti- kel följer).

Nyare data antyder emellertid att detta delvis kan bero på att det enzym som bildar angiotensin II liknar eller är identiskt med det enzym som bryter ner vasodilatatorn bradykinin, och att en ökad mängd bradykinin kanske är lika viktig som en minskad mängd an- giotensin II. Vissa av biverkningarna kan bero på en ändrad mängd brady- kinin.

Det är slutligen en intressant men ännu obevisad hypotes att de positiva effekterna av ACE-hämmare på själv- skattad livskvalitet kanske delvis beror på att mängden euforiserande peptider av typ endorfiner ökar i hjärnan på grund av att ACE-hämmare blockerar

också dessa neuropeptiders inaktive- ring.

Ingen kungsväg till ny terapi

Till följd av landvinningarna inom tillämpad molekylärbiologi har kunskap- erna om hur våra läkemedel utövar sina effekter ökat drastiskt på senare år. Över huvud taget är det sannolikt att värdet hos dessa nya tekniker framför allt ligger däri att de ökar våra kunskaper. Flertalet folksjukdomar har en komplex bakgrund, där multipla gen- produkter samverkar med olika livsfak- torer. I dessa fall är genterapi a priori mindre attraktiv.

Förhoppningen att molekylärgenetiken i sig skulle innebära en kungsväg till ny terapi vid monogenetiska sjukdo- mar är, som ovan konstaterats, inte nöd- vändigtvis realistisk. Vad som däremot är i hög grad realistiskt är att en identi- fiering av specifika molekylära defekter vid sjukdom kan göra det möjligt att i goda djurmodeller testa potentiella lä- kemedel. Uptäckten att det finns en mycket stor molekylär heterogenitet in- nebär att mer selektiva läkemedel kan utvecklas. De relevanta varianterna av receptorproteiner kan uttryckas i enkla testsystem där man snabbt kan pröva potentiella läkemedel. Kommande arti- klar i serien rörande bensodiazepiner och steroidreceptorer illustrerar detta väl.

Marknadsföring och kontroll

Uppfattningar om både hur läkeme- del utövar sina effekter och den moleky- lära bakgrunden till sjukdom spelar en viktig roll i marknadsföringen av läke- medel. För att ett nytt läkemedel skall finna sin plats i den terapeutiska arsena- len krävs inte bara att det uppvisar god aktivitet i kontrollerade kliniska pröv- ningar. Eftersom läkaren önskar följa vetenskap och beprövad erfarenhet i sitt handlande lägger marknadsavdelning- en vid läkemedelsföretaget också stor vikt vid att kunna presentera ett intel- lektuellt, vetenskapligt skäl för att just deras läkemedel skall väljas. Om läka- ren kan bibringas uppfattningen att ny forskning har identifierat en ny process som central i en viss sjukdom, och att det nyregistrerade läkemedlet just träf- far denna process, är chansen till fram- gång vid lanseringen störst.

Det är olyckligt att läkemedelskon- trollen inte har som primärt syfte att kri- tiskt värdera informationen om verk- ningsmekanismer. Medan toxikologi, farmaceutisk beredning, metabolism, kliniskt effekt och farmakokinetik ge-

nomgår detaljerad granskning och vär- dering lämnas företaget ofta mycket fritt spelrum i sin tolkning av den del av dokumentationen för ett nytt läkemedel som berör dess verkningsmekanism. Det är därför viktigt att kunskap om hur läkemedel verkar sprids inte bara ge- nom företagets försorg. Även om de fö- retagsbaserade informationskampan- jerna ofta är mycket professionella, och lanseringssymposierna högkvalitativa, är dock syftet klart.

Endast den som har tillgång till obe- roende information kan ha den rätta kri- tiska distansen.

Referenser

1. Fredholm BB. NSAID-gastropati – en ny hypotes om patogenesen. Läkartidningen 1992; 89: 2421-2.
2. Gabriel SE, Clarke LL, Boucher RC, Stutts MJ. CGTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with a regula- tory relationship. Nature 1993; 363: 263-6.
3. Lazarowski ER, Boucher RC, Harden TK. Calcium-dependent release of arachidonic acid in response to purinergic receptor acti- vation in airway epithelium. Am J Physiol 1994; 266: C406-15.

Se även artikeln på sidan 1797 i detta nummer.

Medicinsk kommentar är Läkartid- ningens forum för signerade medi- cinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi väl- komnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annor- städes.

Finns något i din specialitet att kom- mentera? Ta kontakt med redaktio- nen innan du börjar skriva för att und- vika dubbelarbete!