

3.2002

TA  
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A  
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND

*Lääkealan uusia tuulia 3 Geneeriset lääkevalmisteet 4 Uudet vai vanhat lääkkeet tromboosin ehkäisyyn? 7 Mikä vikana alkoholipolitiikassa? 10 NO, mitä siitä? 12 Levofloksasiinisilmätipat 14 Bimatoprostisilmätipat 15 Crampiton-valmiste siirretty*



## 3.2002

10. vuosikerta  
10 årgången  
10th Annual volume

### S a m m a n d r a g

#### Ledare

- Hannes Wahlroos ..... 21 Nya vindar i läkemedelsbranschen
- Riitta Lassila ..... 22 Nya eller gamla läkemedel för prevention av trombos?
- Juhani Juntunen ..... 24 Vad är på tok i alkoholpolitiken?

#### Nytt om läkemedel

- Pirkko Paakkari ..... 26 Aktuellt om NO

### S u m m a r y

#### Editorial

- Hannes Wahlroos ..... 28 Winds of change in the pharmaceutical world
- Riitta Lassila ..... 29 New or old drugs for the prevention of thrombosis?
- Juhani Juntunen ..... 31 What's wrong with the Finnish alcohol policy?

#### Drug News

- Pirkko Paakkari ..... 33 NO – what's it all about?

35 Lääkelaitoksen päätöksiä

Hannes Wahlroos  
GENERALDIREKTÖR  
Läkemedelsverket

## Nya vindar i läkemedelsbranschen

Sällan blåser så många förändringens vindar samtidigt inom läkemedelsbranschen – ständigt stadd i utveckling – som i år när sommaren gör entré. I Finland leder förändringarna inom läkemedelslagstiftningen under hösten till en omfattande reform av förordningar och myndighetsföreskrifter. Härvid ges den slutgiltiga formen åt bl.a. de marknadsföringsföreskrifter för läkemedel som väckt mycken diskussion, begränsningarna för privatpersoners import av läkemedel och många andra detaljer. Hittills har dessa reglerats enbart genom Läkemedelsverkets föreskrifter.

Grundlagen kräver numera noggrannhet av ny art då det är fråga om reglering av medborgares eller näringsidkares verksamhet. Befogenheterna skall vara i skick, föreskrifterna skall vara på rätt nivå och gränserna för de olika myndigheternas befogenheter tillräckligt klart fastslagna. Förhoppningsvis kan ett bra slutresultat nås nu när social- och hälsovårdsministeriet blir en central aktör som normgivare för och beredare av läkemedelsövervakningen. Läkemedelsverkets roll klarnar under den praktiska läkemedelsövervakningen.

Ett annat betydande inhemskt projekt är den läkemedelspolitik som färdigställs på social- och hälsovårdsministeriet. Man kan utgå från att de läkemedelspolitiska linjedragningarna förekommer i den allmänna diskussionen på hösten. Läkemedelspolitiken, liksom också andra politiska linjedragningar, skall visa riktningen för den nya utvecklingen.

Det finns många bra orsaker att bygga upp en läkemedelspolitik. Ur Läkemedelsverkets synvinkel är orsakerna t.ex. tryggheten av läkemedels säkerheten och tillgången på läkemedel, Finlands mål och profil inom läkemedelsbranschen i EU-området samt en definition av de grundläggande utgångspunkterna för apoteksverksamheten. Det är enklare för alla inom läkemedelsförsörjningen att fungera när man vet i vilken riktning man önskar styra och utveckla olika frågor. Detta är viktigt särskilt som förändringens vindar även styrs av krafter utanför hälsopolitiken.

Ändringens vindar blåser också inom EU. Europaparlamentet och ministerrådet behandlar de reformförslag för läkemedelslagstiftningen som kommissionen presenterade i fjol. Ur hälsovårdens och medborgarnas synvinkel kan ändringarna komma till synes t.ex. i och med att nya läkemedel snabbare kommer ut på marknaden och att också konsumenterna får ökad information om receptbelagda läkemedel. Hur dessa reformer realiserats kommer emellertid först till synes under loppet av en långdragen lagstiftningsprocess.

Inom EU:s läkemedelspolitik sker också annat. Nyligen färdigställdes den s.k. G10 Medicines-rapporten (<http://pharmacos.eudra.org/>). I den sökte man under ledning av kommissionärerna Erkki Liikanen (Näringsliv och informationssamhället) och David Byrne (Hälsa och konsumentskydd) nya metoder för att främja innovationer och konkurrenskraften inom läkemedelsindustrin i EU. Folkhälso- och socialskyddssynpunkter behandlades också flitigt. Förslagen i slutrapporten täcker nästan allt väsentligt inom läkemedelsområdet: läkemedelsindustrins konkurrenskraft, läkemedelsövervakningen, användningen av IT, prisövervakningen och systemen för läkemedelsersättning, generiska läkemedelspreparat, egenvårdspreparat, det relativa värdet på och kostnadseffektiviteten för läkemedel, nätverksbildning inom forskningen, utvecklingen av incentiv, förbättrad patientinformation och beaktandet av utvidgningen av EU. Vissa av dessa frågor har berörts redan i kommissionens tidigare nämnda reformförslag.

En del av förslagen i rapporten G10 ligger tydligt inom EU:s medlemsstaters befogenheter. Sådana förslag är t.ex. tillämpningen av systemen för läkemedelsersättning och att man skall främja ordination och expediering av generiska läkemedel. I detta sammanhang är det intressant att minutförsäljningen av läkemedel inte verkar höra till de stora och väsentliga frågorna inom EU. I den finska diskussionen i medierna verkar prioriteringen av frågorna ofta vara helt annorlunda.

# Sammandrag

Riitta Lassila

DOCENT

HUCS, Mejlans sjukhus, koagulationsstörningar, inre medicin  
Forskningsinstitutet Wihuri

## Nya eller gamla läkemedel för prevention av trombos?

Mekanismerna vid uppkomsten av tromboser i artärer och vener avviker från varandra. En aterotrombos uppkommer när trombocyter fastnar vid en skadad artärvägg. Venösa tromboser å sin sida beror ofta på genetiska eller förvärvade brister i de system som reglerar blodets koaguleringsfaktorer. Dessa brister förorsakar problem i situationer som höjer risken för ökad koagulation, som t.ex. graviditet eller immobilisation. Inflammationsceller som aktiverats i samband med maligna tumörer och infektioner avsevärt proteaser som påskyndar blodets koagulation eller en vävnadsfaktor som starkt aktiverar koagulationssystemets yttre rutt. Således förknippas en ökad risk för trombos med inflammationer och bakom den idiopatiska trombosens avslöjas cancer i ca 15 % av fallen, i allmänhet några månader efter trombosens (1).

De specifika störningarna i koagulationssystemet, med undantag för fosfolipidantikroppssyndromet, har en tydligt mindre roll som förorsakare av aterotrombos än vid venösa tromboser. De klassiska riskfaktorerna för aterotrombos är störningar i lipidmetabolismen och hypertoni, rökning, stress och diabetes eller insulinresistens, vilka främjar ateroskleros i artärväggen och aktiverar trombocyterna. Både lokala och också allmänna inflammationer ökar risken för aterotrombos. Å andra sidan, om en person har både artärer som skadats av ateroskleros och ökad koagulationsbenägenhet på grund av trombofili, är aterotromboserna ofta svårare än vanligt

att behandla (2).

Vid trombofili överskrider blodets koagulationsreaktion dess blodregleringskapacitet. Hela 70 % har trombofili av någon art i bakgrunden (3). De främsta genetiska orsakerna är mutationer i koagulationsfaktor V (FV Leiden) och protrombinets arvs massa. Direkta brister i mängden regulatorer för koagulationen är mer sällsynta. Ett förvärvat fosfolipidantikroppssyndrom, antingen självständigt eller i anslutning till en infektion, vaskulit, cancer eller läkemedel, förklarar också cirka en femtedel av trombosbenägenheten hos patienter med venösa tromboser. Homocystein som ökar blodets koagulationsbenägenhet i artärer och vener är mycket vanligt vid tillstånd av brist på vitaminerna B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> eller folsyra hos äldre eller rökande personer eller patienter som lider av generaliserad ateroskleros. Att se till vitaminstitution är viktigt för patienter med en benägenhet för trombos (4). En klarläggning av de patogenetiska mekanismerna hjälper vid valet av medicinering för att förebygga trombosbenägenheten.

### Alternativ vid antitrombotisk behandling

Trombocytinhibitorer, som t.ex. acetylsalicylsyra (ASA, 50 mg–325 mg) och klopidogrel (75 mg) är effektiva vid recidiv av aterotrombos. Warfarin (INR-mål 2,0–3,0) och lågmolekylärt heparin är som bäst då det gäller att förebygga venösa tromboser. Om patienten har förmaksflimmer och/eller försämrad aktivitet i

vänstra kammaren (EF under 35 %) fungerar warfarin (INR-mål 2,0–3,0) eftersom koagel uppstår vid stasis. Också koagel som emboliserat sig från aortabågen är av samma typ på grund av de virvlande strömmar som träffar väggen, och warfarin fungerar också i dessa fall. Detsamma gäller för emboli som förorsakas av en klaffprotes, men dessa kräver stramare antikoagulation (INR-mål 2,5–3,5). För patienter som är exponerade för särskilt stor risk för tromboser skall man utöka denna behandling med ASA (50–100 mg) eftersom tromboserna aktiveras av strömningarna kring klaffprotesen. Å andra sidan ökar härvid risken för blödningar speciellt hos äldre patienter, och kombinationsbehandlingen kräver en noggrann uppföljning av patienten (läkemedelsinteraktioner, INR, avläsning av antalet trombocyter, anemi).

Vid primärprevention av aterotrombos rekommenderas användning av ASA, dos 50–100 mg, särskilt för riskbenägna personer (t.ex. vuxendiabetiker). Den trombocytpreventiva effekten av ASA kan vara begränsad hos vissa patienter, men en del av effekten torde i alla fall förmedlas genom att inflammationsreaktionen dämpas. Man kan också fråga sig om en dos på 50–100 mg är tillräcklig om kärlväggen är starkt inflammerad. Ibuprofen och indometacin lämpar sig inte för administration samtidigt med ASA, eftersom acetylsalicylsyrans trombocytthindrande effekt försvagas kraftigt (5). Å andra sidan kan man för en blödningsbenägen person försöka med

COX-2-selektiva koxiber som smärtstillande medel eftersom de inte verkar försämrande på trombocyternas aktivitet.

Klopidogrel som inhiberar ADP-aktivationen av trombocyterna skall tas i bruk om patienten inte annars tål ASA eller om man har kontroll över patientens övriga riskfaktorer och en aterotrombotisk incident inträffar trots ASA. ASA och klopidogrel används tillsammans i 3–4 veckor som eftervård efter en artärstent för att förhindra (sub)akuta trombotromboser. Efter instabil angina pectoris hindrade en kombinerad användning av ASA och klopidogrel cirka 20 % av de trombotiska incidenterna vid koronärsjukdom, i jämförelse med den kontrollgrupp som enbart använde ASA (6).

Om trombosen recidiverar trots en ändamålsenlig INR-nivå är det fråga om en exceptionell benägenhet för trombos, där orsaken är en kombinerad genetisk och/eller förvärvad defekt. I bakgrunden finns ofta ett fosfolipidantikroppssyndrom där tromboserna recidiverar trots att varfarinet ligger på INR-målnivå 2,5–3,5 och ASA har satts in. En sådan patient kräver kontinuerligt subkutant lågmolekylärt heparin i stället för varfarin. I cancerfall förekommer en behandlingsresistent trombosbenägenhet och pågående undersökningar klarlägger effekten av lågmolekylär heparinbehandling, dels på trombosbenägenheten, dels på mekanismer som främjar cancers progression.

Beträffande trombosbenägenheten i samband med kirurgi finns det mycket att förbättra. Det är fortfarande så att cirka 25–45 % av de patienter som insjuknar i djup venös trombos eller lungemboli har utsatts för en kirurgisk åtgärd mindre än en

månad tidigare (7). Ortopedi, omfattande cancerkirurgi i bäckenet eller magen, t.o.m. laparoskopi, kräver ovillkorligen trombosprofylax. Nyttan med en långvarig profylax (fyra veckor) har påvisats särskilt vid artoplastik på höft och knä och vid cancerkirurgi (8,9). Det nyaste inslaget vid trombosprofylax är fondaparinux, en selektiv inhibitor av koagulationsfaktor Xa. Fondaparinux effektiviserar AT3:s aktivitet och jämfört med enoxaparinets trombosprofylax har fondaparinux visat sig vara dubbelt så effektivt (10).

I framtiden utlovas också nya trombininhibitorer i stället för varfarin i långvarig trombosprofylax. I fas III som pågår i olika prövningar som bäst kommer man att utvärdera effekten av peroralt ximelagatran vid profylax och behandling av venös trombos och förebyggande av tromboemboliska komplikationer i samband med förmaksflimmer. I framtiden kunde man identifiera ASA-resistenta patienter genom att undersöka de egenskaper hos trombocyterna som ökar cellmembranens benägenhet för trombos och därmed hjälpa att styra den antitrombotiska behandling som följer på en venös trombos.

## Litteratur

1. Otten H-MMB och Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001;102:V187-V194
2. Räike P et al. Trombofilia ja vaikea ateroskleroosi. *Duodecim*, käsikirjoitus pääkirjoitukseksi, arvioitava.
3. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173.
4. Seligsohn U ja Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-1231.
5. Catella-Lawson F et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001;345:1809-1817
6. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
7. Nordström M et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-160
8. Bergqvist D et al.: The Enoxacan II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.
9. Bergqvist D et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700
10. Bauer KA et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-1310

# Sammandrag

**Juhani Juntunen**

Överläkare, LEL Arbetspensionskassan

Professor, docent i försäkringsmedicin och neurotoxikologi

Neurolog, specialistbehörighet i addiktionsmedicin, försäkringsmedicin och trafikmedicin

## Vad är på tok i alkoholpolitiken?

Användningen av rusmedel är det värsta enskilda hotet mot finländarnas hälsa. Den totala konsumtionen av alkoholhaltiga drycker, inklusive den inte statistikförda konsumtionen, var år 2001 cirka 9,2 liter absolut alkohol per invånare. Konsumtionen verkar växa kontinuerligt. Nästan 90 % av finländarna använder alkohol. Den mellaneuropeiska vinkulturen verkar inte ersätta vårt inhemska berusningsinriktade sätt att dricka utan har tydligen kommit till som ett extra sätt att dricka. Förutom de direkta hälsoeffekterna ökar ett så här omfattande alkoholbruk också de s.k. indirekta alkoholskadorna, bl.a. i form av problem med interaktion mellan olika läkemedel och andra medel.

### Storkonsumenter av alkohol

Som en storkonsument av alkohol kan man definiera en person som dricker mer än fyra restaurangdoser alkohol om dagen. I Finland finns det cirka 300 000 dylika storkonsumenter. Majoriteten av dem deltar i arbetslivet. En storkonsument av alkohol har i jämförelse med en normal alkoholbrukare dubbelt så stor frånvaro och ett sjudubbelt antal läkarbesök och sjukhusvård dagar. De har också en sjudubbel dödlighetsrisk jämfört med den normala befolkningen. Årligen dör cirka 2 500 personer i Finland som följd av alkoholbruk. Alkohol är den vanligaste orsaken till förgiftningsdöd i Finland och årligen dör cirka 500 per-

soner i alkoholförgiftning. En betydande del av olyckorna och våldsbrotten förorsakas av alkohol.

### Alkoholsjukdomar

De mest kända är sjukdomar som förorsakas av alkoholbruk är sjukdomar i nervsystemet (demens, Wernicke-Korsakoffs sjukdom, degeneration i lilla hjärnan, polyneuropati) och sjukdomar i magtarmkanalen (magkatarr, leverinflammation, levercirros, mjältinflammation). Alkohol påverkar också den blodbildande vävnaden, immunsystemet samt den hormonella balansen. År 2000 hade cirka 26 000 personer en alkoholsjukdom som krävde behandling.

### Läkemedelsbehandling av alkoholberoende

Alkoholism är ett kroniskt, recidiverande tillstånd, där utveckling av tolerans och ett tvångsmässigt behov att få alkohol står bakom beroendet. Man talar inte längre egentligen om fysiskt och psykiskt beroende, utan om ett lustsökande beteende som regleras av hjärnans mesolimbisk-hypotalamiska dopaminförmedlade belönings- och lustsystem, med nucleus accumbens som viktigaste anatomiska del. Vid lustkänsla sker kraftiga neurokemiska förändringar i lustsystemet och genom att påverka detta kan man också påverka alkoholkonsumtionen.

Behandlingen av alkoholism har i sig utvecklats kraftigt under de senas-

te åren. Behandlingen grundar sig på olika aktivitets- och kognitivisk-behaviouristiska terapimodeller, behandling av åtföljande sjukdomar och avvänjningssymtom samt läkemedelsbehandling för beroende. Problemet är den knappa tillgången på medicinskt-vetenskapligt visade resultat på olika behandlingsformer. Övervakad behandling med antabus har visat sig vara effektiv för vissa personer. Av de specifika läkemedlen för alkoholberoende finns naltrexon, nalmefen och akamprosot i flera europeiska länder. Även ondansetron, en selektiv 5-HT<sub>3</sub>-antagonist som används mot illamående, har rapporterats ha effekt vid behandling av alkoholism.

Naltrexon är en opiatantagonist som har visat sig vara effektiv, dels vid behandling av avvänjning från narkotika, dels vid behandling av alkoholism. I Finland kan naltrexon ersättas vid behandling av alkoholberoende bara om det används som en del av en annan behandling, i godkända doser och under godkända förhållanden. Naltrexon i kombination med inlärningsterapi minskar antalet återfall hos patienter som är motiverade för behandling. Efter en regelbunden, ett par månader lång behandling dämpar naltrexon också alkoholbegäret rätt bra då det tas vid behov. Besvärliga biverkningar förknippas inte med naltrexonbehandling.

I detta nu är läkemedelsbehandlingarna för egentlig alkoholism begränsade. Om man beaktar den neu-

robiologiska forskningens snabba utveckling är det sannolikt att vi inom några år får flera selektiva läkemedel avsedda för behandling av beroende.

### **Arbetsförmögenhet förorsakad av alkoholism**

Antalet personer som årligen på grund av alkoholsjukdomar övergår i invalidpension utgör en mätare över hälsoskador på grund av alkohol. En person kan anses vara arbetsförmögen på grund av sitt alkoholbruk om han eller hon har organiska eller psykiska sjukdomar förknippade med sitt alkoholbruk, vilka bestående har sänkt verksamhetsförmågan, eller om hans eller hennes alkoholberoende i övrigt är så svårt att det är orimligt att förutsetta en återgång till arbete. En person som skulle vara arbetsförmögen utan alkoholanvändning kan inte anses vara berättigad till invalidpension. Statistiska uppgifter för åren 1994–1999 visar att antalet personer som har fått invalidpension på grund av alkohol stadigt har vuxit; i dag utgör de ca 3,5 % av alla personer i invalidpension. Alkoholens faktiska andel av invalidpensionerna är större än statistiken visar eftersom alkoholsjukdomarna ofta gömmer sig ofta bakom andra sjukdomar och alkoholanvändningen hemlighålls.

### **Alkoholen och yrket**

Det finns intressanta samband mellan alkoholbruk och yrke. LEL Arbetspensionskassan har hand om arbetspensionsskyddet inom byggnads-, skogs-, jordbruks- och hamnbran-

scherna. Av alla invalidpensioner som LEL Arbetspensionskassan beviljade år 1999 beviljades 11 % av invalidpensionerna helt eller delvis på grund av alkohol. Sjukdomar på grund av alkoholbruk är sålunda en betydande orsak till invalidpension särskilt inom LEL-branscherna. Å andra sidan är största delen av invalidpensionerna på grund av alkohol vid ifrågavarande pensionsanstalt s.k. fribrev, vilket betyder att arbetstagarna har sökt sig till LEL-branscherna mycket sent och eventuellt på grund av alkoholproblem.

Statistiken visar också att dödligheten i samband med alkohol tydligt har ökat på vissa områden, för t.ex. restauranganställda, fiskare och läkare. Denna dödlighet verkar stå i samband med bl.a. rörlighet i yrket och också med vissa andra faktorer som sammanhänger med arbetet, som utsatthet för alifatiska och aromatiska kolväten och övriga lösningsmedel. När man överväger sambanden mellan yrke och alkoholkonsumtion skall man beakta arbetstagarnas rekryterbarhet till dessa yrken, tillgången till alkohol, arbetskulturerna o.s.v. Vid studium av alkoholens hälsorisker är det också viktigt att mer än tidigare beakta faktorer i anslutning till yrket. Att påvisa kausaliteten i denna fråga är svårt och kräver omfattande och mångsidig forskning.

### **Hur skall man behandla alkoholproblem på samhälls nivå?**

Storkonsumtion av alkohol utgör ett betydande folkhälsoproblem som enligt aktuella prognoser kommer att växa kontinuerligt. Till exempel den sänkning av alkoholskatten som

EU kräver kommer att verka i denna riktning. Finland har haft exceptionellt goda möjligheter att ge mångsidig information i hälsofrågor. Vår företagshälsovård och vårt system av hälsostationer är de mest täckande i världen. Undervisning om sjukdomar på grund av alkohol har redan länge getts också på universitetsnivå. Kompetens som specialist i addiktionsmedicin har beviljats från år 1994 och vi har ett relativt täckande nät för rusmedelsbehandling. Vår kunskap om hälsoskadorna till följd av alkohol har vuxit exponentiellt och den finska alkoholforskningen står på internationell toppnivå.

Varför ökar då alkoholskadorna trots allt? Hur ineffektiva de till buds stående metoderna är visar bl.a. läkarkårens ökande alkoholkonsumtion, som för sin del fungerar som ett exempel för medborgarna. En kollektiv reglering har tidigare visat sig vara effektiv: under förbudslagstiden sjönk mängden dödsfall i levercirros betydligt. Skulle en gammaldags avskräckande upplysning trots allt vara bättre än den nutida tillåtande attityden? Bollen ligger hos politikerna.

Pirkko Paakkari

ÖVERLÄKARE

Läkemedelsverket

## Aktuellt om NO

*Inverkan av kväveoxid (NO), organismens gasformiga transmittor, på bl.a. antiinflammatoriska analgetikas effekter och biverkningar, hudsjukdomar och lungverksamhet presenterades i april vid mötet Nitric oxide based drug therapy (William Harvey Research Conferences 2002). Styckena nedan är utplockade ur presentationerna vid mötet och beskriver aktuella synpunkter och forskningsmål.*

Det finns åtminstone tre isoformer av det enzym som syntetiserar kväveoxid (kväveoxidsyntas, NOS): eNOS i blodkärlens endotel, nNOS i nervsystemet och iNOS, som induceras i makrofager och inflammationsceller. I cirkulationsorganen upprätthåller eNOS vasodilationen och hindrar en aktivering av trombocyterna samt cellernas adhesion till blodkärlens väggar. I djurmodeller hindrar eNOS utveckling av ateroskleros. I det perifera nervsystemet deltar kväveoxid i regleringen av smärtförnimmelserna och fungerar som NANC (*non-adrenergic non-cholinergic*) transmittor. I hjärnan påverkar den bl.a. blodkärlens autoreglering och uppkomsten av engram, men däremot kan för mycket kväveoxid leda till neurodegeneration.

### Kväveoxid och folksjukdomarna

Den utvidgning av blodkärl som sker med hjälp av kväveoxid försvaras bl.a. vid blodkärlssjukdomar, diabetes, hyperkolesterolemi och njurinsufficiens samt hos rökare. Även en lindrig systemisk inflammation minskar vasodilationen; t.ex. efter vaccinering har man konstaterat en tydlig minskning av blodkärlens relaxation.

Halten på den endogena NOS-blockeraren som förekommer i organismen, asymmetrisk dimetylarginin (ADMA), är förhöjd bl.a. vid njurinsufficiens, hyperkolesterolemi, insul-

inresistens och – konstaterat bland östfinska män – i samband med akuta koronärincidenser (1-5). Halten ADMA i ryggmärgsvätskan sjunker vid högre ålder och hos patienter med Alzheimer är den betydligt lägre än hos jämnåriga kontrollpersoner, vilket tyder på ett samband mellan ökad produktion av NO i centrala nervsystemet och neurodegeneration (6).

### Kväveoxid i huden

Huden producerar kväveoxid båda via NOS och icke-enzymatiskt (nitratet i svetten reduceras till nitrit, som på hudens sura yta producerar kväveoxid). Den deltar i cellernas differentiering och tillväxt, läkning av sår och underhållet av hudens skyddsmekanismer, särskilt blockering av mikrober (in vitro känsliga för NO är bl.a. *Herpes simplex*, *Propionibacterium acnes* och stafylokokerna inklusive MRSA). Med salva som frigör kväveoxid har man nått resultat vid behandling av bl.a. fotsvamp och molluscum contagiosum i små kontrollerade studier (7, 8).

NOS uppträder excessivt vid inflammatoriska hudsjukdomar och den antiinflammatoriska effekten av kortikosteroiderna kan delvis förmedlas genom inhibition av kväveoxid. Kväveoxiden deltar i melanogeneringen och förmedlar i förening

med PGE<sub>2</sub> erytemet i hud som bränts i solen och har i detta både cytoprotektiva och cytotoxiska effekter. Överskott av NOS har ett samband med bl.a. uppkomsten av keloider och korrelera med maligniteten hos hudtumörer.

### Kväveoxid som inandas

Inhalerad kväveoxid har varit i kliniskt bruk i cirka tio år. Den har använts för att förbättra gasomsättningen och minska blodkärlskontraktioner i lungorna. Mest belägg på nytta har man vid behandling av nyföddas andningssvårigheter och pulmonalhypertoni, där 15–20 ppm NO-inhalation har minskat risken att hamna i respirator, om också inte dödligheten (10). Behandlingen är inte utan biverkningar: höga NO-halter kan orsaka methemoglobine-mi och en snabb utsättning av NO-inhalation kan leda till hypoxemi och en försämring av pulmonalhypertensionen. Studier om långtidseffekterna av inhalerad kväveoxid pågår.

Kväveoxid används också vid andra indikationer men bevis på nytta finns inte. Lungödem i samband med höjdsjuka kan vara en eventuell indikation. Människor som bor högt i bergen utvecklar mera kväveoxid i sina lungor än sådana som bor på låglänta ställen, vilket kan vara en faktor som skyddar mot lungödem.



## Framtidens antiinflammatoriska analgetika – mera kväveoxid?

Antiinflammatoriska analgetika som avger kväveoxid (NO-NSAID) har i djur- och människoforskning orsakat färre biverkningar i magtarmkanalen än motsvarande läkemedel utan kväveoxid. Man antar att skyddseffekten beror på att blodcirkulationen i mukosan förblir bättre och att leukocyterna hindras från att fastna i blodkärlens endotel. Dessutom påskyndas läkningen av ulcus och övriga sår i takt med tillägg av NO, vilket kan bero på ökad angiogenes och eventuellt också kväveoxidens antibakteriella effekt (11, 12).

Förutom att det minskar toxiciteten hos antiinflammatoriska analgetika kan ett läkemedel som avger NO även öka de analgetiska och antiinflammatoriska verkningarna. En alltför stor dos av kväveoxid kan emellertid öka toxiciteten i magtarmkanalen, och alla kombinationer NO-NSAID har inte visat sig vara lika bra.

## Eller mindre kväveoxid?

Ett överskott av iNOS som induceras vid inflammation kan konstateras bl.a. vid inflammerade leder, irriterad kolon och astma. Man har utvecklat selektiva iNOS-inhibitorer med avsikten att de skall erbjuda möjligheter dels för behandling av de nämnda inflammationssjukdomarna, dels också vid behandling av bl.a. artrit, skador i hjärnvävnaden, migrän, sepsis, multipel skleros, avstöttningsreaktioner vid transplantation och neuropatisk smärta samt för att förhindra tumörtillväxt. Den nytta som iNOS-inhibitorerna resulterat i är delvis motsägelsefylld eftersom förebyggande av kväveoxidsyntes i vissa inflammationsmodeller är skadlig. Också vid behandlingen av

sepsis har terapivaret varit varierande: en iNOS-inhibitor som avancerat till fas III i en prövning verkade förbättrande på prognosen vid en liten dos, men försämrade prognosen vid en stor dos. Den tudelade effekten av kväveoxid ger också i övrigt upphov till problem – eventuella biverkningar i samband med iNOS-inhibition och en minskning av kväveoxid är bl.a. försämrat immunförsvar, ateroskleros och sämre läkning av sår.

## Litteratur

1. Zoccali C et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7
2. Boger BH et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7
3. Stuhlinger MC et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-6
4. Valkonen VP et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127-8
5. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001;358:2096-7
6. Abe T et al. Reduction in asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;312:177-9

7. Weller R et al. A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:559-63

8. Ormerod AD et al. Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream. *Br J Dermatol* 1999;141:1051-3

9. Massi D et al. Inducible nitric oxide synthase expression in benign and malignant cutaneous melanocytic lesions. *J Pathol* 2001;194:194-200

10. Clark RH et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:469-74

11. Wallace JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001;110 (Suppl 1):S19-23

12. Muscara MN, Wallace JL. Nitric oxide. V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol* 1999;276(6Pt 1):G1313-6

Översättning Mona Martin