

Stereokemi och läkemedelseffekter – ett försummat kunskapsområde



MARGARETA REIS, med dr, avdelningen för klinisk farmakologi, Hälsouniversitetet, Linköping
margareta.reis@med.lu.se
FREDRIK C KUGELBERG, med dr, enheten för rättsmedicin, Karolinska institutet, Stockholm; avdelningen för klinisk farmakologi, Hälsouniversitetet, Linköping
BJÖRN CARLSSON, med dr,

avdelningen för klinisk farmakologi, Hälsouniversitetet, Linköping
MARTIN JOSEFSSON, med dr, rättskemiska avdelningen, Rättsmedicinalverket, Linköping
BERTIL WALDECK, docent, avdelningen för klinisk och experimentell farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund

Ordinerar du dubbla läkemedel utan att veta om det, och hur kan det komma sig?

I snart 100 år har syntetiska läkemedel med kiral (av grekiska cheir = hand) kemisk struktur producerats som racemat, dvs en 50/50-blandning av två stereoisomerer som är varandras spegelbilder, s k enantiomerer. Till och med i internationellt ledande läroböcker i farmakologi, liksom i Fass, är informationen kring stereoselektivitet mycket begränsad, ibland obefintlig. Det finns idag ett ökat intresse för stereokemi inom medicinsk vetenskap, inte minst genom introduktionen av escitalopram (Cipralext), som är (S)-enantiomeren av citalopram (Cipramil), och esomeprazol (Nexium) (S)-enantiomeren av omeprazol (Losec). Mycket på grund av marknadsföringen av dessa två preparat med påföljande debatter har begreppen kring stereokemi aktualiserats. Från att ha varit begränsat till ett fåtal intresserade forskare har stereoselektivitet inom farmakologin kommit i fokus också för klinikern i gemen.

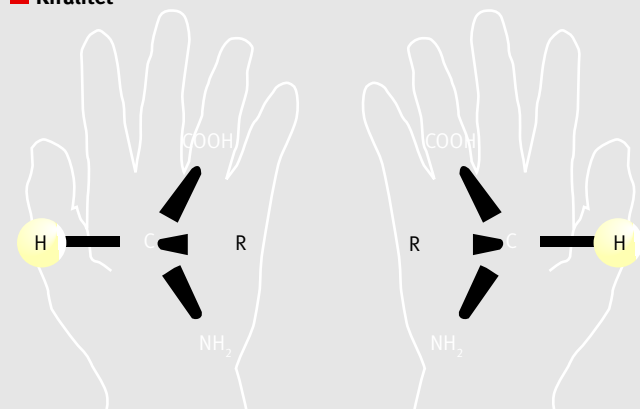
Med exempel valda ur allmänt använda läkemedel vill vi här visa på konsekvenserna av att bortse från stereoselektivitet samt diskutera kliniskt betydelsefulla fördelar med rena enantiomerer framför etablerade racemat. För nomenklatur, se Figur 1 och 2 och Fakta 1 och 2.

Historisk bakgrund

Historien kring stereokemi är mer än 150 år gammal. Redan 1848 formulerade Louis Pasteur banbrytande teorier kring molekylär asymmetri. Han studerade två vinsyrakrystaller som var spegelbilder av varandra och visade att de vred polariserat ljus åt olika håll. Något senare, oberoende av varandra, beskrev kemisterna van't Hoff och Le Bel hur en molekyls olika egenskaper berodde på atomernas fysiska placering.

I början av förra seklet fann man att naturligt adrenalin är dubbelt så potent som syntetiskt. Skillnaden visade sig bero på att adrenalin framställt enligt gängse kemiska metoder består av två olika kemiska identiteter, som är varandras spegelbilder. Naturligt adrenalin, däremot, består endast av den ena formen. De två formerna uppvisar dock samma kemiska och fysikaliska egenskaper, men på grund av sin förmåga att vrida planpolariserat ljus åt olika håll definieras enantiomererna som högervändande (+) eller vänstervridande (-). Den enantiomer av adrenalin som återfinns i binjuren, (-)-adrenalin, har visat sig vara betydligt mer aktiv än den högervändande (+)-formen [1]. Detta

Kiralitet



Figur 1. Kiralitet eller asymmetri hos en organisk molekyl kan uppstå kring en central atom, t ex kol. Denna kan binda fyra substituent/grupper, och om dessa är olika kan en spegelbild av molekyl uppstå. Är däremot två eller flera av substituenterna lika är spegling inte möjlig. Exempel på naturligt förekommande kirala molekyler är aminosyror, byggstenarna för proteiner och peptider. (Efter <http://web99.arc.nasa.gov/~astrochm/aachiral.html>)

och flera andra exempel visade att biologisk syntes av kirala (asymmetriska) molekyler och deras biologiska verkan är stereoselektiv. Gängse kemiska syntesmetoder resulterar vanligen i ett racemat. Det finns dock i det förgångna enstaka syntetiska läkemedel som av en eller annan anledning utvecklats som rena enantiomerer. Dextropropoxifen (Doloxene) är ett, och som namnet antyder är det den högervändande enantiomeren. Dexamfetamin och L-dopa är andra exempel. En anekdotisk men inte oviktig tillämpning finner vi inom rättsmedicinen. Där har man möjlighet att skilja ut legalt förskrivet amfetamin (dexamfetamin) från illegalt, eftersom den illegalt tillverkade drogen sannolikt är racemisk.

Under praktiskt taget hela 1900-talet har, med få undantag,

SAMMANFATTAT

Under hela 1900-talet har, med få undantag, syntetiska läkemedel med en kirala struktur utvecklats och dokumenterats som racemat, dvs en 50/50-blandning av två enantiomerer.

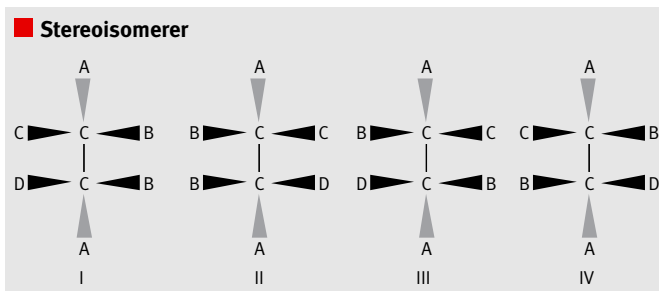
Dessa båda komponenter kan ha helt olika farmakologiska egenskaper, vilket har betydelse för tolkningen av den kliniska effekten.

Under senare år har stora framsteg gjorts inom stereo-

selektiv kemisk syntes och analys.

Nya kirala läkemedel utvecklas i regel som rena enantiomerer som, t ex montelukast och ramipril.

För äldre läkemedel i form av racemat sker en omvärdering för att utvärdera om en ren enantiomer har kliniskt signifikanta fördelar jämfört med det etablerade racematet. Så har skett med bl a citalopram och omeprazol.



Figur 2. Stereoisomerer är molekyler med samma atomsammansättning (bruttoformel) och med atomerna i samma inbördes förhållande (konformation) men med olika rumslig utbredning (konfiguration). Antalet möjliga stereoisomerer bestäms av antalet asymmetriska centra (n) i molekylen enligt formeln 2^n . Två kirala kol ger alltså fyra möjliga stereoisomerer.

nya kirala läkemedel syntetiserats, utvecklats, dokumenterats och använts och används fortfarande i form av racemat; detta trots att man har vetat att läkemedlets interaktion med receptorn är stereoselektiv. »En högerhand passar bäst i en högerhandske.« I själva verket lade Easson och Stedman redan 1933 fram sin hypotes om en trepunktsinteraktion med receptorn för att förklara stereoselektivitet hos läkemedel [2]. Väsentligt är att alla viktiga biopolymerer associerade med liv är kirala. Livets byggstenar i form av peptider och proteiner består huvudsakligen av L-aminosyror, medan polysackarider (kolhydrater) oftast är uppbyggda av D-socker. Följaktligen är de biologiska makromolekyler som utgör mål för läkemedel kirala.

Stereokemins oerhörda betydelse för bl a läkemedelsutveckling resulterade i 2001 års Nobelpris i kemi (K B Sharpless, R Noyori och W S Knowles, <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2001>). Ämnet för 2004 års Nobelpris i medicin, luktsinnets uppbyggnad och funktion, har också anknytning till stereoselektivitet (R Axel och L B Buck). Så har t ex (R)-enantiomeren av karvon en lukt av pepparmint, medan (S)-karvon luktar kummin.

Kiralitet inom farmakologi och klinik

Att skilja den rena aktiva enantiomeren från den mindre aktiva i industriell skala var till nyligen inte möjligt av tekniska och ekonomiska skäl. Vidare har man inte kunnat särskilja isomererna med konventionella analysmetoder, som förutsätter skillnader i kemiska och fysikaliska egenskaper. I dessa fall sambestämmer man »ofrivilligt« de två enantiomererna i ett racemat. Detta har haft till följd att såväl den farmakologiska som den kliniska dokumentationen av läkemedel gällt summaeffekten av de ingående komponenterna. Resultatet har blivit att forskrivaren förletts att tro att läkemedlet är en enhetlig substans. Endast i ett fåtal fall har de enskilda enantiomererna isolerats och studerats i detalj. Inte desto mindre har det genom åren samlats en omfattande litteratur om stereoselektivitet [3-5]. Det har då framkommit att enantiomerer inte bara skiljer i potens utan också kan ha kvalitativt helt skilda farmakodynamiska effekter. Kinetiken kan också vara stereoselektiv; enantiomererna metaboliseras på olika sätt och med olika hastighet.

Trots denna kunskap publiceras fortfarande både prekliniska och kliniska studier över racemat utan att ens nämna det faktum att det är en summaeffekt man redovisar. För det stora flertalet av äldre racemat i klinisk användning är alltså dokumentationen av de enskilda enantiomerernas effekter bristfällig eller obefintlig. En starkt bidragande orsak till denna kunskapslucka är bristande tillgång på rena enantiomerer. Här vilar ett stort ansvar på företag som marknadsför läkemedel i form av racemat. Att förse oberoende farmakologer med rena enantiomerer

■ FAKTA 1. Nomenklatur

Enantiomerer, »spegelbildsmolekyler« – stereoisomerer som förhåller sig som objekt och spegelbild till varandra (I och II respektive III och IV, Figur 2). Enantiomerer har samma kemiska och fysikaliska egenskaper men är optiskt aktiva, dvs de vrider planpolariserat ljus i motsatt riktning höger/vänster (+)/(-) i förhållande till varandra.

Diastereomerer – stereoisomerer som inte är enantiomerer (I och III och I och IV respektive II och III och II och IV). De skiljer sig åt något i kemiska och fysikaliska egenskaper.

Epimerer – diastereomerer som skiljer sig åt endast i konfigurationen vid en av två eller flera asymmetriska centra.

Racemat – en molärt ekvivalent blandning (50:50) av ett enantiomerpar, dvs lika stort antal av de två möjliga spegelbildsmolekyler.

för vetenskapligt bruk skulle vara ett mycket välkommet initiativ från tillverkarnas sida. Under de senaste två decennierna har dock stora framsteg gjorts kring stereoselektiv kemisk syntes och analys. Som en följd av detta introduceras nu nya kirala läkemedel som rena enantiomerer. Exempel på detta är ACE-hämmaren ramipril (Triatec) och leukotrienreceptorantagonisten montelukast (Singulair).

För äldre läkemedel med etablerad användning som racemat sker en utvärdering av effekt och kinetik av de ingående komponenterna för att undersöka om en av enantiomererna har kliniskt signifikant fördel jämfört med racematet. Om så bedöms vara fallet kan vi vänta oss en reintroduktion av läkemedlet i fråga som en ren enantiomer. I denna process ser vi också lönsamhets- och patentfrågor vägas in [6]. Ett exempel är att om den rena enantiomeren inte kan skyddas med patent så försämrar det kraftigt ett företags vilja att ta på sig utvecklingskostnader för ett nytt läkemedel. Patientnyttan överväger inte alltid den ekonomiska verkligheten.

Farmakodynamiska aspekter

I det tidiga studiet av enantiomerpar koncentrerades intresset huvudsakligen till skillnader i potens beträffande den terapeutiska effekten. Ett aktivt sökande efter alternativa farmakologiska effekter hos den förmodat inaktiva enantiomeren var sållsynt. Detta ledde till den utbredda missuppfattningen att närvaron av den mindre aktiva enantiomeren i ett racemat är harmlös. För flera farmaka kan det vara så, t ex för β -adrenoreceptorantagonisten metoprolol (Selokén), ett racemat där (S)-(-)-enantiomeren är bärare av effekten [7].

Det finns även exempel på kirala substanser där stereoselektiviteten är låg och där båda enantiomererna bidrar till summaeffekten. Detta gäller bl a för den Na^+ -kanalblockerande effekten av det antiarytmiska medlet propafenon (Rytmonorm) [4]. De båda enantiomererna av ett racemat kan också ha helt olika farmakologiska egenskaper, som kan samverka med varandra för att uppnå önskad effekt, förutsatt att effekterna uppträder i samma dosområde. Så har t ex (S)-(+)-enantiomeren av det antidepressiva medlet mirtazapin (Remeron) förmåga att blockera adrenerga α_2 - och serotonerga 5-HT₂-receptorer, medan (R)-(-)-enantiomeren blockerar 5-HT₃-receptorer [8, 9].

Mer komplicerat blir det när vi har två eller flera kirala kolatomer i molekylen. Det antihypertensiva medlet labetalol (Trandate) introducerades ursprungligen som en kombinerad α - och β -adrenoreceptorantagonist, underförstått att båda effekterna finns i samma molekyl [10]. Labetalol har emellertid två kirala kolatomer och består av en lika blandning av alla fyra möjliga stereoisomerer (två enantiomerpar). Ett närmare studium visade att den oselektiva β -antagonistiska effekten är

FAKTA 2. Nomenklatur

En specifik enantiomer kan beskrivas och särskiljas avseende såväl sin rumsliga utbredning (konfiguration) som sin unika fysikaliska egenskap (optisk vridning). Först när båda dessa är kända är informationen om isomerens identitet komplett.

Absolut konfiguration kan beskrivas på två sätt:

- Fischer-konventionen: Molekylens konfiguration relateras till glyceraldehyds rumsliga utbredning. Anges med versalerna D (för dextro-/höger vridande) respektive L (för levo-/vänstervridande). Detta är ett äldre system, som används framför allt för aminosyror och sockerarter.
- Cahn–Ingold–Prelog-systemet anger den absoluta konfigurationen enligt ett klassificeringssystem där atomerna som är bundna till det asymmetriska centrat rangordnas efter sitt atomnummer. Anges med versalerna (R) (för rectus-/höger) respekti-

ve (S) (för sinister/vänster). Detta system används idag för att beskriva molekylernas kirala identitet som läkemedel.

Optisk aktivitet – en substansmängd av den aktuella enantiomeren bestrålas med ljus av specifik våglängd och riktning, s k planpolariserat ljus. Respektive isomer vrider detta ljus i motsvarande grad men i motsatt riktning (optisk vridning). En 1:1-blandning av de två isomererna (racemat) ger ingen optisk vridning. Anges med tecknen (+) eller gement d (dextro-) för höger vridande enantiomer respektive (–) eller gement l (levo-) för vänstervridande enantiomer.

Fullständig namngivning av ett ämne innehåller information om såväl absolut konfiguration som optisk vridning. Exempel: (S)-(+)-citalopram. Beroende på ett ämnes specifika egenskaper kan en S-konfiguration vara antingen (+)- eller (–)-vridande, och motsvarande gäller för R-konfigurationen.

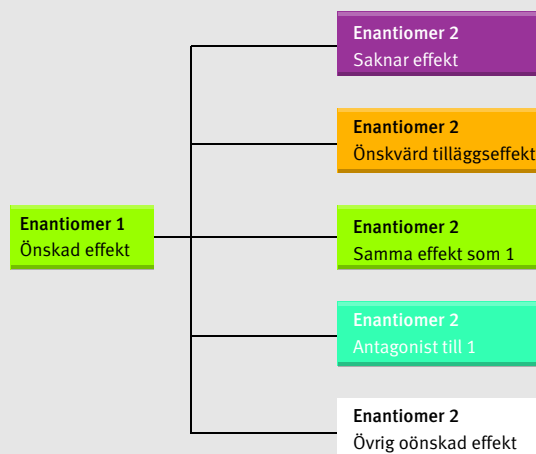
bunden till (R;R)-isomeren medan den α_1 -antagonistiska effekten finns huvudsakligen i (S;R)-isomeren [11].

I läkemedelsgrupperna antibiotika och kortikosteroider finner vi substanser med uppemot tio kirala centra och hundratals möjliga stereoisomerer. Lyckligtvis har man kunnat begränsa antalet stereoisomerer i slutprodukten genom att använda biologiskt utgångsmaterial, och biologisk syntes är ju som vi sett stereoselektiv. Glukokortikosteroiden budesonid (Pulmicort, Entocort) får representera denna kategori av läkemedel. Budesonid med sina multipla stereogena centra består av en 50/50-blandning av två epimerer, där (R)-epimeren har en något mer potent antiinflammatorisk effekt än (S)-epimeren [12].

Ett av de mer spektakulära exemplen på följden av att betrakta ett racemat som en enhetlig substans är det hjärtstimulerande medlet dobutamin (Dobutrex). Baserat på sin förmåga att selektivt öka hjärtats kraft snarare än dess frekvens och med ett minimum av kärleffekter fick dobutamin tidigt en stämpel av att vara en β_1 -selektiv adrenoceptoragonist [13]. Det visade sig dock snart att denna β_1 -selektivitet var skenbar. Närmare studium visade att medan (+)-dobutamin är en relativt oselectiv β -agonist, har (–)-dobutamin en partiell agonistisk effekt på α_1 -adrenoceptorer [14]. Dessa båda egenskaper samverkar och ger en summaeffekt, som kan tolkas som β_1 -selektivitet.

Trots att denna kunskap funnits tillgänglig i mer än 20 år ser man fortfarande i välenommerade vetenskapliga tidskrifter att dobutamin används som referenssubstans (»the classical β_1 -adrenoceptor agonist«) vid studium av β -adrenoceptorer och deras funktion. Det är inte svårt att i medicinska databaser, t ex PubMed, finna flera färskare exempel på detta vilseledande bruk av racemiskt dobutamin (sökterm: »dobutamine and beta-1 adrenoceptors«: 36 träffar från 2001 och framåt). Uppenbarli-

Kombinationer av enantiomerer i ett racemat/möjliga farmakologiska effekter



Figur 3. Ariens var en av dem som på nytt gjorde den medicinska vetenskapen uppmärksam på betydelsen av stereokemi. Han definierade enantiomerer som eutomer – enantiomer med önskvärd effekt – och distomer – inaktiv »isomerisk ballast« eller toxisk enantiomer. Dessa definitioner har senare visat sig inte vara helt korrekta, utan erfarenheten har visat att enantiomerer kan särskiljas enligt flera olika kombinationer.

gen brister det i uppmärksamhet hos både referenter och redaktörer. För den kliniska användningen av dobutamin är närvaron av båda enantiomererna helt avgörande. Frågan är bara om 50/50 är det optimala blandningsförhållandet.

Farmakokinetiska aspekter

På samma sätt som ett läkemedels interaktion med receptorer, jonkanaler etc är stereoselektivt finns en stereoselektivitet när det gäller elimination. Problemet är bara att medan den farmakodynamiska effekten per definition mäts stereoselektivt så har i det förgångna koncentrationen av racemiska läkemedel och dess metaboliter mätts med kemiska metoder som är oselectiva beträffande kiralitet. Detta ställer till stora tolkningsproblem då man vill studera sambandet koncentration–effekt.

Salbutamol (Ventolin) och terbutalin (Bricanyl) är två racemiska β_2 -selektiva adrenoceptoragonister med mycket likartade farmakodynamiska egenskaper, närbesläktad kemisk struktur och med aktiv (R)-enantiomer. Vid studium av koncentration–effektsambandet för dessa båda substanser vid oral tillförelse i jämförbara bronkdilaterande doser fann man, då man använde oselectiv analysmetod, att det fordrades en relativt högre plasmakoncentration av salbutamol för att framkalla tremor (en β_2 -adrenoceptormedierad effekt) som biverkan än med terbutalin [15]. När man senare studerade farmakokinetiken med stereoselektiva analysmetoder uppdagades det att den aktiva (R)-enantiomeren av salbutamol elimineras snabbare än den relativt inaktiva (S)-enantiomeren [16]. Koncentrationen av aktivt salbutamol blev således överskattad vid oselectiv analys, eftersom andelen (S)-salbutamol ökar över tiden.

För terbutalin visade sig förhållandet vara det omvända med en snabbare elimination av (S)-enantiomeren [17]. Man kan verkligen som Ariens tala om »... sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology ...« [18]. Slutsatsen blir att stereoselektiva analysmetoder fordras för att farmakokinetiska studier av racemat ska vara meningsfulla (Figur 3).

Mirtazapin, det antidepressiva preparatet som exemplifieras ovan, får också representera det farmakokinetiska fenomenet med enantioselektiv metabolism. Racemiskt mirtazapin meta-

FAKTA 4. Forskning kring kiralt aktiva substanser

Det svenska Läkemedelsverket ställer sig bakom EMEAs (European Medicines Agency) dokument »Investigation of chiral active substances« från 1994, som är rekommendationer kring hanteringen av stereoselektiva substanser. I dokumentet uttrycks mycket tydligt att racemat utan specifika studier av ingående enantiomerer inte bör utvecklas.

- »In screening promising active substances stereo-

chemically defined active substances should be studied where possible. New active substances should be checked for stereogenic centres and chirality. If a new racemate appears promising, both enantiomers should be studied separately as early as possible to assess the relevance of stereoisomerism for effects and fate in vivo.«

boliseras av leverenzymfamiljen cytokrom P450 (CYP), (+)-mirtazapin primärt av CYP 2D6 men också av CYP 1A2, medan (-)-mirtazapin metaboliseras av bl a CYP 3A4 [19]. Med tanke på den stora interindividuella variabilitet som leverenzymerna visar blir det kinetiska utfallet oerhört spritt. I en kaukasisk befolkning uttrycker t ex 7 procent inget CYP 2D6 [20], och en upp till 40-faldig variation har visats på CYP 3A4 [21]. I nyligen publicerade data var den interindividuella spridningen av racemiskt mirtazapin mellan 28 och 289 nmol/l (n=88; 30 mg mirtazapin/dag) [22]. Paus och medarbetare visar på ett betydligt mindre material (n=7; 30 mg mirtazapin/dag) en mycket stor spridning av enantiomerkoncentrationerna: (R)-(+)-mirtazapin 30–395 nmol/l och (S)-(-)-mirtazapin 30–475 nmol/l [23]. Den kliniska betydelsen av detta återstår att utforska.

Inversion och racemisering

Inte alla kirala molekyler har stabila enantiomerer. En ren (S)-enantiomer kan, spontant eller under inverkan av enzymer, övergå till sin (R)-form eller vice versa. Vi talar då om inversion. Stannar denna vid en 50/50-jämvikt kallas processen racemisering. Primärt är detta ett farmaceutiskt problem och är känt sedan lång tid tillbaka. Så får man t ex vid utvinningen av (-)-hyoscyamin ur växtextrakt racematet atropin. Sker inversionen under läkemedlets uppehållstid i kroppen har vi ett farmakologiskt problem, och ett exempel är oxazepam (Sobril), som racemiserar extremt snabbt, inom några få minuter vid 37°C [24]. Konsekvensen blir att de enskilda enantiomerernas effekter inte kan studeras.

Det tragiska fallet med talidomid (Neurosedyn) åberopas ofta när man talar om vdan av att använda läkemedel som racemat. I en djurexperimentell studie med intraperitoneal tillförsel till råttor och möss fann man att den teratogena effekten var bunden till (S)-(-)-talidomid [25]. Detta ledde till antagandet att katastrofen hade kunnat undvikas om rent (R)-(+)-talidomid med den sedativa effekten hade använts. Resonemanget faller dock på att talidomid snabbt racemiserar i blodet [26]. Det är något av ödets ironi att talidomid åter blivit intressant, nu som ett antiinflammatoriskt medel, men här är det just (S)-(-)-enantiomeren som är terapeutiskt verksamt genom att hämma frisättning av TNF α [27].

Ibuprofen (Ipren), ett antiinflammatoriskt medel av icke-steroid typ (NSAID), är också ett racemat och har varit i kliniskt bruk i över 30 år. Den terapeutiska effekten, mätt som inhibition av prostaglandinsyntesen, medieras av (S)-(+)-ibuprofen. Det har dock visat sig att om man ger racemiskt ibuprofen kommer en betydande del av (R)-(-)-enantiomeren att undergå metabolisk inversion till den aktiva (S)-enantiomeren [28]. Mot den bakgrunden är det svårt att se en fördel med den rena (S)-

TABELL 1. Rena enantiomerer av etablerade racemat registrerade i Sverige.

Racemat		Enantiomer	
Substansnamn	Varumärke	Substansnamn	Varumärke
Bupivakain	Marcain	Levobupivakain	Chirocaine
Citalopram	Cipramil	Escitalopram	Cipralext
Ibuprofen	Ipren	Dexibuprofen	Tradil
Ketoprofen	Orudis	Dexketoprofen	Kettesse
Ofloxacin	Tarivid	Levofloxacin	Tavanic
Omeprazol	Losec	Esomeprazol	Nexium

enantiomeren dexibuprofen (Tradil) framför det etablerade racematet. Möjligen kan man förvänta sig snabbare tillslag och mer pålitlig effekt, eftersom metabolisk inversion av (R)-ibuprofen sker med fördröjning och kan variera mellan individer.

Rena enantiomerer från etablerade racemat i klinisk praxis

Med de nya möjligheterna till stereoselektiv syntes har intresset väckts för en omvärdering av etablerade läkemedel i racematform för att se om det finns kliniskt signifikanta fördelar med en övergång till den rena, aktiva enantiomeren. Denna process har lett till en reintroduktion av äldre kirala läkemedel som rena enantiomerer (Tabell 1). En del av dessa har introducerats i Sverige. Som exempel skall vi titta lite närmare på escitalopram och esomeprazol.

Escitalopram. Läkemedel inom gruppen selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har under de senaste 10–15 åren varit förstahandsval vid depressionsbehandling. Inom SSRI-gruppen ryms flera kirala läkemedel, och ett exempel på övergång från etablerat racemat till ren aktiv enantiomer i klinisk användning är vidareutvecklingen av citalopram (Cipramil) till escitalopram (Cipralext). Denna övergång har varit mycket uppmärksammas med debatter i bl a Läkartidningen kring eventuella potentiella fördelar med escitalopram jämfört med citalopram [29–31]. Dessutom hävdade Läkemedelsverket inledningsvis att »det kliniska värdet förefaller vara jämförbart med det av citalopram och således tillförs inte något nytt« [32].

Sedan länge har det varit känt att den aktiva substansen i racematet citalopram utgörs av S-(+)-enantiomeren [33]. R-(-)-enantiomeren ansågs i stället vara en inaktiv barlast, som inte svarade för vare sig positiv eller negativ effekt, vilket även gällde vid tiden för introduktionen av escitalopram år 2002. Sedan dess har nya data framkommit som tyder på att (R)-formen motverkar effekten av (S)-formen, möjligen via en allosterisk interaktion med serotonintransportören [34]. Dessa data har genererats från framför allt försök i olika djurmodeller [35, 36], men även kliniska studier har indikerat snabbare anslag för escitalopram än för citalopram [37, 38], vilket kan tala för en negativ effekt av (R)-formen. Man kan dock konstatera att det föreligger mindre risk för farmakokinetiska interaktioner med escitalopram än med citalopram, eftersom man i escitalopram har tagit bort R-(-)-enantiomeren, som har visats föreligga i högre koncentration i serum än S-(+)-enantiomeren vid steady-state efter behandling med racemiskt citalopram [39, 40]. Fler kliniska uppföljningsstudier krävs dock för att utvärdera eventuella skillnader mellan citalopram och escitalopram vid behandling av patienter med depression.

Esomeprazol. Omeprazol (Losec), den första effektiva protonpumpshämmaren, utvecklades ursprungligen som ett racemat [41]. Detta berodde inte på okunnighet om stereokemi utan på det faktum att båda enantiomererna av denna kirala svavel-

förening i lika grad omvandlas till en akiral sulfenamid i parietalcellerna, där den binder irreversibelt till protonpumpen [42]. Genom hämning av protonpumpen bryts det fysiologiska finala steget för produktion av saltsyra i magen, och gastrisk pH stiger. I det följande sökandet efter än mer effektiva protonpumpshämmare fann man att ytan under plasmakoncentrationkurvan över tiden (AUC) för (S)-enantiomeren av omeprazol var signifikant högre än för racematet och för (R)-enantiomeren separat [43, 44].

Effekten på syrasekretion korrelerar med AUC, och således gav (S)-omeprazol bättre hämning än både det racemiska omeprazol och (R)-omeprazol. Ett försök till förklaring av skillnaden mellan de två enantiomererna är att de bryts ned i kroppen på olika sätt. (S)-omeprazol är vid sin metabolisering t ex mindre beroende av det polymorfa leverenzymet CYP 2C19 än (R)-omeprazol [45]. Mellan 3 och 23 procent, kaukasisk respektive japansk befolkningsgrupp, saknar möjlighet till funktionellt uttryck av CYP 2C19 [46]. Ett mindre beroende av läkemedelsmetabolism via detta enzym minskar alltså den interindividuella plasmavariationen. Som konsekvens av dessa fynd syntetiserades den rena (S)-enantiomeren av omeprazol, vilken gavs det generiska namnet esomeprazol (Nexium).

Introduktionen, eller snarare marknadsföringen, av esomeprazol uppmärksammades mycket med debatter i bl a Läkartidningen. Kritik av dos-koncentrationsstudier framfördes, och ett av argumenten var att irrelevanta val av dosering (20 mg omeprazol jämfördes med 40 mg esomeprazol) gjorts vid jämförelse mellan omeprazol och esomeprazol [47, 48]. En nyttillkommen studie visar dock att vid lika dosering ger esomeprazol högre AUC-värden än både (R)-enantiomeren och racematet vid såväl enkel som upprepad dosering [45]. Uppföljande studier avseende kliniska relevans och, inte minst, hälsoekonomiska studier är att se fram emot.

Kontinuerlig vidareutbildning viktig

Polyfarmaci är ett internationellt välbeskrivet fenomen, inte minst inom psykiatri och äldrevården. I en rapport från Socialstyrelsen [49] beskrivs läkemedelsanvändningen vid 36 sjukhem. Det genomsnittliga antalet läkemedel var nio per person, och nästan 40 procent av de äldre medicinerade med tio eller fler olika substanser. Det panorama av möjliga läkemedelsinteraktioner som förespeglas i en rapport som denna är oöverskådligt – inte minst med tanke på att många av läkemedlen är racemat. Som framgår av ovan sagda har stereoselektivitet hos läkemedel inte varit dagligt samtalsämne inom sjukvården.

Med den ökade kunskapen inom området och med dagens utbud av nya läkemedel i form av rena enantiomerer är läget ett annat. Av nödvändighet är ett stort farmakologiskt kunnande ett absolut måste hos bl a den allmänpraktiserande läkaren, och kontinuerlig vidareutbildning av största vikt. Fortlöpande kompetensutveckling är också oundgänglig för att kunna tolka och kritiskt bedöma vetenskapliga studier presenterade vid t ex marknadsföring av nya preparat. Detta är ingen lätt uppgift. Ofta blir kliniskt signifikanta fördelar med nya läkemedel inte uppenbara förrän efter lång tids användning parallellt med omfattande och mycket väl designade studier.

Sammanfattande kommentarer

De senaste 20 årens framsteg inom stereoselektiv syntes och analys har lett till ökad insikt om stereokemins betydelse för läkemedelseffekter. Nya kirala läkemedel framställs som rena enantiomerer. För äldre läkemedel som är racemat sker en utvärdering av de enskilda enantiomerernas effekter. Rent allmänt kan man säga att det inte är några dramatiska fördelar man funnit för rena enantiomerer jämfört med racematet, men

väl skillnader i effekt och/eller kinetik som motiverat ett byte. Tanken att en enantiomer i ett racemat är toxisk och ska avlägsnas verkar inte ha någon generell giltighet. Troligen har racemat med skadlig effekt, vare sig denna är bunden till den ena eller den andra enantiomeren, sorterats bort i säkerhetsvärderingen under utvecklingsprocessen.

Sedan kan man fråga sig om det miljömässigt och med tanke på ökad belastning av metabola mekanismer i kroppen är försvarbart att bära med sig ytterligare en kemisk substans, som inte är terapeutiskt motiverad. Här kan åsikterna gå isär, och mycket handlar nog också om ekonomi. Farmakologiska studier av racemiska läkemedel bör i görligaste mån inkludera de enskilda enantiomererna. Är detta inte möjligt ska det klart anges att resultatet avser summaeffekten av ingående enantiomerer.

■ *Potentiella bindningar eller jämvförhållanden: M Reis har under de senaste fem åren vid olika tillfällen samarbetat med H Lundbeck AB, Organon AB, Pfizer AB och Wyeth Lederle Nordiska AB. B Waldeck har varit vetenskaplig rådgivare åt AstraZeneca R&D, Lund.*

REFERENSER

- Cushny AR. Biological relations of optically isomeric substances. London: Baillière, Tindall & Cox; 1926.
- Easson LH, Stedman E. Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action. *Biochem J*. 1933;27:1257-66.
- Jamali F, Mehvar R, Pasutto FM. Enantioselective aspects of drug action and disposition: therapeutic pitfalls. *J Pharm Sci*. 1989;78:695-715.
- Eichelbaum M, Gross AS. Stereochemical aspects of drug action and disposition. *Adv Drug Res*. 1996;28:1-64.
- Waldeck B. Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93:203-10.
- Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:753-68.
- Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res*. 1975;36:185-96.
- Ruffolo RR Jr, Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;219:447-52.
- Ariëns EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26:663-8.
- Aso Y, Yoshioka S, Shibazaki T, Uchiyama M. The kinetics of the racemization of oxazepam in aqueous solution. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1988;36:1834-40.
- Hyttel J, Bøgesø KP, Perregaard J, Sánchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect*. 1992;88:157-60.
- Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert K, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174:163-76.
- Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, Reines EH, Papp M. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol*. 2001;88:282-6.
- Carlsson B, Olsson G, Reis M, Wälinder J, Nordin C, Lundmark J, et al. Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents. *Ther Drug Monit*. 2001;23:658-64.
- Kugelberg FC, Apelqvist G, Carlsson B, Ahlner J, Bengtsson F. In vivo steady-state pharmacokinetic outcome following clinical and toxic doses of racemic citalopram to rats. *Br J Pharmacol*. 2001;132:1683-90.
- Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev*. 1990;10:1-54.
- Erlandsson P, Isaksson R, Lorentzon P, Lindberg P. Resolution of the enantiomers of omeprazole and some of its analogues by liquid chromatography on a trisphenyl-carbamoylcellulose-based stationary phase. The effect of the enantiomers of omeprazole on gastric glands. *J Chromatogr*. 1990;532:305-19.
- Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:411-26.
- Carlsson E, Lindberg P, von Unge S. Two of a kind. *Chem Brit*. 2002;38:42-5.
- Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:779-84.