

# Något om salicylaternas historia

Historietecknare: Ido Leden

Redan under antiken användes infusioner och dekokter av salixextrakt för behandling av ischias och gikt. Denna terapiform finns belagd i *Historia Naturalis*, skriven av Gajus Plinius d ä, som dog 79 e Kr i samband med Vesuvius utbrott.

Den medicinska användningen av salixberedningar fick förnyad aktualitet 1763 då kyrkoherde Edvard Stone, i en skrift till Royal Society i London, framhöll att sälgeextrakt var ett utomordentligt bittermedel men också hade goda antipyretiska egenskaper. Han torkade bark från vitpil (*Salix alba*) och stötte till ett pulver. Vid avsmakning blev han imponerad av dess påtagliga bitterhet, vilket gjorde att han omedelbart kom att tänka på kinabark och undrade om även andra egenskaper kunde vara gemensamma. Inspirerad av signaturläran kände han sig redan från början säker på att så var fallet.

Vitpilen trivs där det är fuktigt och vått i motsats till febrar och värk som försämras i denna miljö – vitpilextrakt borde därför vara verksamt. Stone prövade på ett 50-tal huvudsakligen febersjuka personer och noterade en klar febernedsättning hos de flesta. Efter hans rapport började pilbarkextrakt användas ganska allmänt både som antipyretikum och analgetikum, främst som ersättningsmedel för den relativt sällsynta och dyra kinabarken. William White, apotekare i Bath, skriver 1798 att ”sedan introduktionen av detta barkextrakt som substitut för cinchona har inte mindre än 20 pund per år sparats”.



Figur 1. Skånsk pilallé. Vitpil har mycket salicinrik bark. Dekokter på pilbark användes redan under antiken som febernedsättande och smärtstillande medel. Frimärket utgavs 1973 och återger motivet på en tavla som hänger i Malmö museum. Konstnären P A Persson levde åren 1862–1914.



Figur 2. Acetylsalicylsyrekrystaller. Mikrofoto. Bayer lanserade sitt aspirin 1899. Frimärket utgavs 1977 som detta år av WHO proklamerats som världsreumatikerår.

White försökte också kemiskt att klarlägga och isolera den aktiva substansen. Han upptäckte färgreaktionen med järnsalter, som än i dag används för identifiering av salicylatderivat. 1826 döpte man den aktiva substansen till salicin, och tre år senare kunde fransmannen Leroux för första gången renframställa denna (se figur 1).

1835 framställde K J Löwig, tysk kemist, salicylsyra genom att oxidera salicylaldehyd. Denna substans hade han fått av J Pagenstecher, en schweizisk apotekare, som destillerade blommor från *Spirea ulmaria* (älgört). Genom extraktion av destillatet fick han fram salicylaldehyd. Löwig döpte sin oxidationsprodukt till spireasyra efter växten, som han utgått från. Senare klarlades att spireasyra och salicylsyra är kemiskt identiska.

Salicylaternas moderna historia börjar i mitten på 1870-talet. Då publicerades flera kliniska rapporter

om salicylsyrans goda feber- och smärtstillande effekter såväl vid akut reumatism – reumatisk feber – (ref 9), som vid mera kroniska ledsmärtor (ref 1, 6, 7). Samtidigt visade de tyska kemisterna Kolbe och Lautman att det med ny syntesmetod var möjligt att i industriell skala framställa salicylsyra.

Salicylsyran intogs som pulver. Den smakade illa och den gav ofta gastrointestinala biverkningar. Ganska snart inleddes därför arbetet med att kemiskt modifiera salicylsyremolekylen i avsikt att finna mindre biverkningsbelastande substanser. Artur Eichengrün, som var chefkemist på Bayers forskningslaboratorium, satte sin assistent Felix Hoffman på denna uppgift. Efter kort tid lyckades det också denne att i föreningsexperiment mellan salicylsyra och ättiksyra få fram ett nytt vitglänsande, kristalliniskt ämne, nämligen acetylsalicylsyra (figur 2).

De förberedde också kliniska försök med den nya substansen som så småningom skulle lanseras som aspirin. Vid namngivandet ville man påminna om substansens tidigare historia och den gamla beteckningen spireasyra. Den nya substansen fick därför heta A(cetyl)spir(easyra)in.

Bayers läkemedelschef, Heinrich Dreser, motsatte sig dock kliniska provningar. Han hade den egen-



Figur 3. Aspirin var i decennier efter introduktionen ett basläkemedel som användes över hela världen för att dämpa feber och lindra smärta. Observera vad hjälparbetaren har i sin korg – bröd, mjölk och aspirin! Frimärke utgivet 1972.

domliga uppfattningen att alla medicinskt verksamma substanser skulle vara elektriskt ledande och så var inte fallet med aspirin. Eichengrün och Hoffman gav dock inte upp utan inledde försök utan sanktion från företagets ledning. Dels prövade de på sig själva utan att uppleva biverkningar, dels fick Hoffmans värkbrutne far testa den nya substansen. Han blev mycket förtjust. Effekten var god och han fick inte ventrikelobehag på det vis som han ofta upplevde av sina salicylsyrepulver.

Eichengrün fick också hjälp med utprovningen av ett par läkare i Berlin, som han hade förtroende för. Resultaten var uppmuntrande. Den nya substansens effekt var väl så god som salicylsyrans men de gastrointestinala besvären var betydligt mindre. Inför dessa fakta ändrade Bayers ledning uppfattning och provning i större skala kunde nu igångsättas.

De preliminära resultaten bekräftades och därmed kunde man 1899 börja lanseringen av aspirinet. Det blev en storsäljare, som snabbt skulle erövra världen (figur 3). Personligen tror jag att beredningsformen (tabletter) var en starkt bidragande orsak till succén. Aspirin fanns tidigt i tablettform även om jag inte kunnat få bekräftat att så var fallet redan från starten 1899.

Aspirin är än i dag ett högaktuellt läkemedel och något av ett universalmedel. Nya indikationer har hela tiden tillkommit. I förening med sulfapyridin har det som Salazopyrin sedan 1950-talet varit ett outhärligt hjälpmedel vid behandling av kroniska tarmsjukdomar som Mb Crohn och ulcerös colit. Helt nyligen har det också visat sig att individer, som under lång tid behandlats med aspirin eller andra NSAID, i mindre omfattning än andra insjuknar i coloncancer. Detta anses bero på att colontumörerna för sin tillväxt är beroende av Cox-2-receptorer och dessa blockeras av aspirin.

I decennier har aspirinterapi i lågdos använts över hela världen som tromboprofylaktiskt medel vid behandling av olika hjärt-/kärlsjukdomar. Aspirin är alltså unikt på många vis. Det är fortfarande efter mer än hundra år ett av världens mest sålda och utnyttjade läkemedel.

#### Referenser

1. Buss C E. Ueber die Anwendung der Salicylssäure als Antipyreticum. Deutsches Arkiv f klin medicin 1875;15: 31.
2. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. Pharmazie 1949; 4: 582.
3. Leden I. Salicin och salicylsyra. Recip Reflex 1979; 12: 36.

**4. Leden I.** Reumatologisk farmakoterapi ur historiskt/filatelistiskt perspektiv. Läkartidningen 1980; 77: 4943.

**5. Leden I.** Något om Salixprästen, Salix, salicin och salicylsyra. Observanda Medica 1981; 8: 83.

**6. Maclagan T.** The treatment of acute rheumatism by salicin. Lancet 1876; 110: 342 & 383. (Han testade effekten av såväl pilbarkextrakt som salicylsyra och fann att förstnämnda beredning var bäst inte bara kliniskt utan också från toleranssynpunkt.)

**7. Riess L.** Ueber die innerliche Anwendung der Salicylsäure. Berlin klin Wchschr 1875; 12: 673 & 690.

(Obs titeln! Utvärtes användning, t ex salicylsyreplåster, var vid denna tid en vanlig behandling av liktor-nar, kallositeter och liknande hudåkommor. Salicylsyra har också en antiseptisk effekt. Infekterade sår behandlades därför ofta med pensling av salicylsyrelösning alt omläggning med förband indränkta i sådan substans.)

**8. Rodnan G, Benedek T.** The early history of anti-rheumatic drugs. Arthritis Rheum 1970; 13: 145.

**9. Stricker Statsarzt.** Ueber die Resultate der Behandlung der Polyarthritis rheumatica mit Salicylsäure. Berlin klin Wchschr 1876; 13: 1 & 15 & 99.

## Rapport från Reumatologseniorernas möte den 26 april i Umeå

Vi hoppas att med hjälp av Bengt Lindell, ansvarig för SRFs hemsida, kunna få en egen anslagstavla på hemsidan. På denna kommer det att finnas två huvudrubriker – *Finnes* och *Sökes*. Reumatologseniorer, som är villiga att åta sig olika arbetsuppgifter (vikariat, bisittare vid sit in o s v) är välkomna att annonsera sitt namn under *finnes*; reumatologenhet som önskar hjälp av senior kan tillkännage vilken tjänst som *sökes* under denna rubrik, ange också kontaktperson.

Vi har inte någon komplett förteckning över reumatologer, födda 1945 eller tidigare. Ni som inte fått epost eller brev av Ylva Lindroth och som vill ansluta till vår grupp kan meddela detta till Ylva, vars epostadress är: [ylva.lindroth@ptj.se](mailto:ylva.lindroth@ptj.se)

Nedan kopia av det brev som seniorerna skickat till SRFs styrelse med förslag om förbättrad och utvecklad arkivfunktion.

Efter vårt möte höll Lennart Jacobsson, Malmö, en mycket inspirerande föreläsning på temat "Terapiprinciper vid kronisk artrit".

**Ido Leden**

### Brev till styrelsen för Svensk Reumatologisk Förening (SRF)

Förslag från Reumatologseniorerna om förbättrad arkivfunktion inom SRF.

#### Bakgrund

På Spenshult (SRS) finns sedan 1980-talets mitt ett förråd i vilket diverse arkivmaterial från SRF förvaras, omspännande åren fram till 1990. Innehållsförteckning saknas och materialet finns samlat i pärmar på ett ganska ostrukturerat sätt. Något material

från den senaste 15-årsperioden lär inte ha tillförts detta förråd.

SRF har inget bildarkiv.

#### Förslag

1. Styrelsen förankrar hos ledningen för SRS att arkivutrymme även fortsättningsvis kan disponeras.

1:1. Översyn av detta arkivutrymme. Volym? Brand- och stöldsäkert utrymme?

1:2. Någon får i uppdrag att strukturera och kondensera materialet samt upprätta innehållsförteckning. Genomföres senast december 2008. (Ido Leden villig att åta sig detta.)

2. Till SRFs hemsida kopplas ett elektroniskt arkiv. Hit skickas årsberättelser och annat för föreningen centralt material som styrelsen önskar bevara för framtiden på ett tillgängligt sätt. Detta arkiv skall vara sökbart. (Bengt Lindell, ansvarig för hemsidan, har ställt sig positiv till detta initiativ.)

3. Till SRFs hemsida kopplas ett elektroniskt bildarkiv. Bilder av intresse för SRFs medlemmar kan skickas till detta arkiv. I arkivet läggs bara bilder som kan användas utan publiceringstillstånd. Arkivet skall vara sökbart. Alla medlemmar i SRF kan kostnadsfritt vid behov hämta bilder att använda vid föredrag, i artiklar o s v. Enda krav är att det vid publicering anges att bilden är hämtad från SRFs arkiv. De som önskar bidra med bilder kan sända dessa till den hemsidesansvarige som vid behov rekryterar biträde om arbetet så kräver. (Bengt Lindell, ansvarig för hemsidan, har ställt sig positiv till detta initiativ.)

På uppdrag av Reumatologseniorerna, april 2007

**Ido Leden**