

Yfirlitsgrein

Aspirín

Acetýlsalicýlsýra og önnur salílyf

Ágrip

Porkell
Jóhannesson

Í þessari yfirlitsgrein er litið á acetýlsalicýlsýru og aspirín með litlu „a“ sem samheiti.

Stutt yfirlit er gefið yfir forsögu aspiríns. Felix Hoffmann samtengdi fyrstur acetýlsalicýlsýru í hreinu formi út frá salicýlsýru árið 1897, en þýska lyfjaverksmiðjan Bayer setti lyfið á markað árið 1899 með nafninu Aspirin®. Aspirín var upphaflega álitid vera forlyf salicýlsýru, þar eð acetýlsalicýlsýra var álitin hafa sömu lyfhrif og salicýlsýra og umbrotnar hratt í salicýlsýru *in vivo*. Aspirín var þó síðar fundið að vera sjálft virkt. Acetýlsalicýlsýra hefur smám saman orðið staðallyf meðal vaxandi fjölda aspirínlíkra lyfja, sem með tilliti til upprunans eru hér kölluð salílyf (enska heitið „nonsteroidal antiinflammatory drugs“ (NSAIDs) er í raun ónefni). Tímamótarannsóknir John Vanes og samverkamanna hans á áttunda áratugi síðustu aldar og síðar hafa tengt salílyf órjúfanlega við hömlun á cýklóoxígenasa og þar með hömlun á myndun prostaglandína og skyldra lífefna. Segavarnandi verkun þessara lyfja, en aspirín er þar kjörlyfið, er þannig vegna hömlunar á myndun tromboxans, og hitastillandi verkun er vegna hömlunar á myndun prostaglandína í miðtaugakerfinu. Verkjadyfandi verkun er enn fremur að rekja til hömlunar á myndun prostaglandína bæði í miðtaugakerfinu og utan þess. Bólguýðandi verkun er hins vegar fremur að rekja til hömlunar bólgutengdra fyrirbæra í eða við æðaveggi, sem er óháð hömlun á cýklóoxígenasa, enda þótt hömlun á myndun prostaglandína skipti hér einnig máli. Öll salílyf hafa til skamms tíma verið blandaðir cýklóoxígenasablokkarar (blokka bæði COX 1 og COX 2), enda þótt aspirín blokki fyrst og fremst COX 1. Ný salílyf með sértæka COX 2 hamlandi verkun eru sennilega engu betri en eldri salílyf til hefðbundinna nota og alvarlegar hjáverkanir kunna að takmarka notagildi þessara lyfja. Þessi lyf gætu hins vegar komið að haldi við notkun á nýjar ábendingar.

Aðfararorð

Acetýlsalicýlsýra var fyrst sett á markað 1899 undir sérlyfjaheitinu (eða á þeim árum: sérheiti) Aspirin® af þýska lyfjafyrirtækinu Bayer (1). Síðar hefur þetta heiti (með litlum upphafsstaf) nánast orðið að samheiti yfir acetýlsalicýlsýru, og er það notað svo í þessum texta nokkuð til jafns við fullt heiti lyfsins.

ENGLISH SUMMARY

Jóhannesson P

Aspirin. Acetylsalicylic acid and aspirinlike drugs. A review

Læknablaðið 2000; 86: 755-68

In this review acetylsalicylic acid and aspirin with little „a“ are considered as synonyms.

A short account is given of the history preceeding the synthesis of acetylsalicylic acid from salicylic acid by Felix Hoffmann in 1897 and its marketing in 1899 as Aspirin® by the Bayer Company. Aspirin was originally considered a prodrug to salicylic acid since it was at that time thought to have the same pharmacodynamic effects as salicylic acid and is rapidly transformed to it *in vivo*. Later aspirin was also found to be effective in its own right. During the years aspirin has gradually become the standard drug among an increasing number of aspirinlike drugs having similar effects as aspirin and often collectively, and somewhat misleading, named „nonsteroidal antiinflammatory drugs“ (NSAIDs). The seminal work of John Vane and his colleagues in the 1970s and later has irrefutably tied the effects and side effects of aspirin and aspirinlike drugs to blocking of cyclooxygenase activity and therefore to reduced production of prostaglandins and related biogenic lipids. The anticoagulant effect, where aspirin itself is the cardinal drug, is thus due to decreased synthesis of thromboxan, whereas the antipyretic effect is due to reduced synthesis of prostaglandins in the central nervous system. The analgesic effect is obviously both related to decreased synthesis of prostaglandins in the central nervous system and outside it. On the other hand the antiinflammatory effect is seemingly mostly due to blocking inflammatory phenomena, without involvement of cyclooxygenase, in the walls of vessels although blocking the synthesis of prostaglandins also has a role. All aspirinlike drugs have until quite recently been mixed blockers of cyclooxygenases (COX 1 and COX 2) with aspirin itself being the most outstanding COX 1 blocker. New aspirinlike drugs with selective COX 2 blocking effect are apparently not any better on classical indications than the older drugs with mixed COX 1 and COX 2 blocking effect and their use might moreover be limited by some severe side effects. These drugs might, however, become of value for use on new indications.

Key words: *acetylsalicylic acid, aspirin, origin, history, aspirinlike drugs, pharmacodynamic effects, prostaglandins, drug mechanisms, new drugs, new indications.*

Correspondance: Porkell Jóhannesson.
E-mail: isafold@rhi.hi.is

Fyrirspurnir, bréfaskipti:
Porkell Jóhannesson
Lyfjafræðistofnun Háskóla
Íslands, Rannsóknastofu í
lyfja- og eiturefnafræði,
Ármúla 30, 108 Reykjavík.
Sími: 568 0866. Bréfasími: 568
0872. Netfang: isafold@rhi.hi.is

Lykilord: *acetýlsalicýlsýra, aspirín, tilurð, saga, önnur salílyf, lyfhrif, prostaglandín, verkunarháttur, ný lyf, nýjar ábendingar.*



Mynd 1. Felix Hoffmann, þýskur lyfjafræðingur og efnafræðingur, „faðir“ aspiríns. Hann samtengdi (bjó til) í ágúst 1897 fyrstur manna hreina acetýlsalicýlsýru með því að acetýlera salicýlsýru. Í sama mánuði samtengdi hann heróín, díacetýlmorfín, með því að acetýlera morfín. Hann birti ekkert um vinnu sína, en vinnubókafærslur hans eru til (1).
Ljós.: Jóhannes Long eftir mynd í (1).

Aspirín er enn að 100 árum liðnum í fullu gildi og sennilega hefur ekkert lyf verið meira notað. Þá eru yngri lyf með aspirínlíka verkun, hér sameiginlega nefnd salílyf, meðal mest notuðu lyfja. Það vekur því vissulega athygli, er vísindamenn í læknastrétt halda því fram í fullri alvöru og með góðum rökum, að aspirín sé of lítið notað á vissar ábendingar (2)! Nýr skilningur á verkjadesyfangi verkun aspiríns (3,4) eða væntanleg tilkoma nítróaspiríns (5) á nýrri öld mun og síst draga úr notkun lyfsins. Gróska í rannsóknum á aspiríni og öðrum salílyfjum og á nýjum notkunarmöguleikum þessara lyfja er næsta ótrúleg, og þetta eru lyf sem engir, lærdir eða leikir, komast undan að nota.

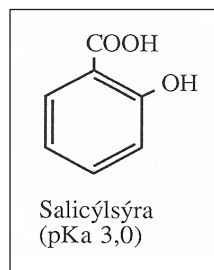
Í þessum texta, sem lokið var við í júlí 2000, er einkum leitast við að rekja nýlegar eða nýjustu rannsóknir á aspiríni og aspirínlíkum lyfjum (salílyfjum), er flestar tengjast áhrifum þessara lyfja á prostaglandín og skyld efni. Er þar átt við rannsóknir, sem unnar hafa verið á um það bil 30 ára tímabili frá 1971 og fram á árið 2000 (kaflí III). Til þess að tengja þær rannsóknir við það, sem á undan er farið, er nauðsynlegt að huga lítillega að tilurð og forsögu acetýlsalicýlsýru og ferils hennar og aspirínlíkra lyfja fyrstu 70 árin eða svo (um það bil 1900-1970) (kaflar I og II). Að lokum er svo reynt að meta stöðu aspiríns og skyldra lyfja í dag (kaflí IV).

I. Forsaga og tilurð acetýlsalicýlsýru

Lærdir lækna vissu í fornöld, að í berki víðis (og í fleiri plöntum) væru efni, sem gætu lækkað sóthita og dregið úr bólgu og úr margs konar verkjum (1,6,7). Á miðöldum virðist þessi vitneskja hins vegar hafa glatast úr fræðum lærðra lækna, en haldist hjá alþýðu manna, þótt ekki væri á bækur sett. Það var fyrst með skrifum prests nokkurs í Englandi, Stone að nafni, á síðari hluta 18. aldar, að vitneskja um lækningamátt víðibarkar barst á ný til lærðra lækna (8).

Árið 1828 tókst að vinna efni úr víðiberki, sem fékk nafnið *salicin* og árið eftir að hreinsa það og kristalla. Um 10 árum síðar tókst að vinna úr salícíni lífræna sýru, sem fékk nafn af víðinum (*salix* = víðir á latínu), og nefndist **salicýlsýra** (1). Árið 1835 einangraði þýskur efnafræðingur, Löwig að nafni, sýru úr mjaðurt (*Spirea ulmaria*, öðru nafni *Filipendula ulmaria*), er hann kallaði spírýru (9). Brátt kom í ljós, að í báðum tilvikum var um sömu sýru að ræða, salicýlsýru. Þótti nú sýnt, að salicýlsýra væri endanlega hið virka efni í víðiberki og fleiri plöntum. Salicýlsýra varð þó ekki að marki aðgengileg til lækninga fyrr en eftir 1874 (1).

Á næstu árum var salicýlsýra (og í minna mæli salicín) mjög mikið notuð til lækninga (10-13). Segja má, að fáeinum árum eftir að salicýlsýra varð almennt aðgengileg, hafi legið fyrir, að hún hefði



þrenn meginlyfhrif: verkjadesyfangi verkun, hitastillandi verkun og bólgueyðandi verkun. Riess (11) mælti með því að nota salicýlsýru í formi natríumsalts til þess að draga úr ertingu í hálsi og maga og vondu bragði í munni af völdum lyfsins. Salicýlsýra var síðan nær eingöngu notuð þannig.

Þrátt fyrir notkun salicýlsýru í formi natríumsalts í lausn þótti lyfið erta um of í maga og hálsi og alvarlegar eitranir af völdum lyfsins voru heldur engan veginn óþekktar. Þetta varð beint og óbeint hvati þess, að menn í lyfjaverksmiðjunni Bayer í Þýskalandi fóru að velta fyrir sér, hvort búa mætti til afbrigði af salicýlsýru, er tæki henni fram í þessu efni.

Felix Hoffmann (1868-1946) var lyfjafræðingur og efnafræðingur, sem lengi starfaði hjá Bayer (mynd 1). Sagan segir, að faðir hans hafi þjáðst af gigt og þurft að taka mikið af natrímsalicýlati. Hann þoldi mjög illa bragð lyfsins (sætukennt) og enn verr ertandi áhrif þess í maga.

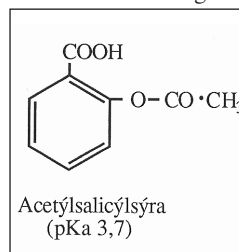
Varð þetta sennilega hvati þess, að Hoffmann reyndi að endurbæta lyfið. Svo mikið er víst, að 10. ágúst 1897 tókst honum fyrstum að framleiða hreina **acetýlsalicýlsýru** út frá salicýlsýru (1).

Arthur Eichengrün, yfirmaður Hoffmanns, mun hafa komið fram með tillögu til nafns á acetýlsalicýlsýru, nefnilega **aspirín**. Nafnið er þannig samsett, að *a* stendur fyrir acetýl, *spir* fyrir spírýru og *ín* er ending (14,15). Með þessu nafni var lyfið Aspirin® svo sett á markað í mars 1899.

Yfirmaður lyfjarannsóknadeildar Bayer var þá lækni, Heinrich Dreser (1860-1924) að nafni (1). Dreser birti árið 1899 grein um lyfjafræði acetýlsalicýlsýru (15). Af ritgerðinni er ljóst, að Dreser hefur talið acetýlsalicýlsýru forlyf salicýlsýru og acetýlsalicýlsýra umbrotnaði í hana í líkamanum. Helstu kostir acetýlsalicýlsýru voru að hans dómi, að með því að nota hana í stað salicýlsýru mætti komast hjá slæmu bragði af salicýlsýru og ertingu í munni og maga.

Neðanmáls í grein sinni (Hoffmann og Eichengrün eru hvergi nefndir!) nefnir Dreser tvo lækna, sem fyrstir birtu reynslu sína af aspiríni í apríl og maí árið 1899. Annar þessara manna, Witthauer, lýsti ári síðar skilmerkilega og í stuttu máli hitastillandi verkun aspiríns og verkjadesyfangi við margs konar verki meðal annars við mígreni og illkynja sjúkdóma (16).

Nokkur helstu atriði um forsögu og tilurð acetýlsalicýlsýru eru dregin saman í töflu I.



II. Aspirín og önnur salílyf 1900-1970

Árið 1946 var staðfest, að um tveimur klukkustundum frá inntöku hefur öll acetýlsalicýlsýra umbrotnað í salicýlsýru. Þessir höfundar töldu þó, að verkjaleyfandi verkun acetýlsalicýlsýru væri vegna acetýlsalicýlsýru óumbreyttrar (17). Á árunum 1950-1970 voru gerðar margar sam-
burðartilraunir á aspiríni og salicýlsýru, er sýndu að aspirín er umtalsvert virkara verkjaleyfandi lyf en salicýlsýra. Með tilliti til hitastillandi verkunar og bólgueyðandi verkunar er aspirín yfirleitt virkara lyf en salicýlsýra, þótt munurinn sé ekki alltaf mikill (18). Því er augljóst, að acetýlsalicýlsýra er sjálf virk, enda þótt salicýlsýra, sem myndast í líkamanum eftir töku acetýlsalicýlsýru, hljóti að eiga hlut í lyf-
hrifunum og þá sennilega einkum í bólgueyðandi verkun.

Rannsóknir á aspiríni tóku kipp er fram komu ný lyf, sem töldust skyld því að gerð (lífrænar sýrur), en einkum verkunum. Fyrsta lyfið meðal þessara yngri lyfja er fékk nokkuð fastan sess, er indómetacín frá 1963. Þannig var það ekki fyrr en 1967 (19), að endanlega varð ljóst, að stóra skammta af aspiríni (5-6 g á sólarhring) þurfti til þess að draga úr liðbólgu-
m við iktsýki. Hins vegar var vitað, að litlir skammtar (1-3 g á sólarhring) nægðu yfirleitt til verkjaleyfingar eða til þess að lækka sótthita. Svipað er uppi á teningnum með verkanir nýrri lyfja með aspirínlíka verkun. Með tilliti til forsögunnar þykir við hæfi að kenna aspirínlík lyf við hið latneska heiti víðis og kalla þau **salílyf**.

Í töflu II eru dregin saman helstu atriði um upphafleg lyfhrif (verkanir) aspiríns og annarra salílyfja.

Enda þótt Dreser teldi, að acetýlsalicýlsýra hefði litla ertandi verkun í maga miðað við salicýlsýru, varð þó smám saman ljóst, að meltingaróþægindi eru algengustu hjáverkanir eftir acetýlsalicýlsýru og önnur salílyf (nema paracetamol) og acetýlsalicýlsýra er einna líklegust til þess allra salílyfja að valda alvarlegum meltingaróþægindum.

Meltingaróþægindum (dyspepsia) geta fylgt blæðing, fleiður eða sár í slímhúð í maga eða þörmum. Ekkert öruggt sambengi er samt milli kvartana sjúklinga og blæðinga eða skemmda í slímhúð. Slímhúðarskemmdir geta einkum orðið alvarlegt vandamál í fólki, sem þarf að taka salílyf til lengdar í stórum skömmtum til bólgueyðingar (20). Fyrst á sjötta tugi aldarinnar, en einkum þó síðar, varð ljóst, að enginn virkur skammtur af aspiríni er án hættu á meltingaróþægindum, enda þótt hættan sé meiri eftir stóra skammta en litla og sé meiri í gömlum en ungum.

Til þess að draga úr meltingaróþægindum af völdum aspiríns var snemma reynt að gefa aspirín (í dufti eða töflum) með basa, sem nægði til þess að

Tafla I. Forsaga aspiríns og tilurð.

1. Hippókrates, 460-377 f.Kr., notaði seyði af víðiberki til lækninga.
2. Dioscorides og Galen, læknar í Róm á fyrstu og annari öld e.Kr., þekktu verkjaleyfandi verkun víðis.
3. Lækningamáttur víðis var þekktur í læknaskólum á miðöldum, en hvarf smám saman úr þekkingargrunni lærdra lækna. Þessi þekking hélst meðal leikmanna víða um heim, til dæmis meðal Hottintotta.
4. Stone (1763) lýsti notagildi víðibarkar til þess að lækka sótthita.
5. Salicín var einangrað og hreinunnið úr víðiberki 1828-1829.
6. Salicýlsýra var unnin úr salicíni 1838.
7. Kolbe samtengdi (bjó til) salicýlsýru 1859 og endurbætti, ásamt öðrum, framleiðsluaðferðina 1874. Var auðfengin eftir það.
8. Salicín, en einkum salicýlsýra, voru notuð við lækningar, meðal annars við gigtsótt, frá 1875.
9. Hoffmann samtengdi (bjó til) acetýlsalicýlsýru út frá salicýlsýru 1897.
10. Aspirin® var sett á markað 1899, fyrstu greinar um aspirín 1899-1900.
11. Eftir 1900 leysti aspirín salicýlsýru að mestu af hólm; er í töfluformi og þótti erta minna í maga og hálsi.

Tafla II. Upphafleg lyfhrif aspiríns. Salílyf.

1. Meginlyfhrif aspiríns eru upphaflega: verkjaleyfandi verkun, hitastillandi verkun og bólgueyðandi verkun eða sömu lyfhrif og salicýlsýra hefur.
2. Acetýlsalicýlsýra: verkar einkum óbreytt án þess að breytast í salicýlsýru, en að nokkru sem salicýlsýra.
3. Acetýlsalicýlsýra: er hið dæmigerða lyf meðal lyfja með sömu eða svipuð lyfhrif. Þau má nefna salílyf með skírskotun til forsögu lyfjanna.
4. Helstu önnur salílyf eru: indómetacín, íbúprófen, díklófenak, naproxen, píroxíkam og flúnixín (einungis notað við dýralækningar). Paracetamol hefur sérstöðu.
5. Öll salílyf: verka verkjaleyfandi og hitastillandi í tiltölulega litlum skömmtum, en til þess að fá fram bólgueyðandi verkun, þarf stærri skammta.

upphefja sýruvirkni acetýlsalicýlsýru. Með þessu móti má draga úr bráðaóþægindum án þess nokkurn tíma hafi tekist að sýna fram á nokkur varnandi áhrif gegn slímhúðarskemmdum eða blæðingum. Árið 1913 setti danskur apótekari, Wøhlk að nafni, á markað í þessu skyni þá lyfjablöndu (acetýlsalicýlsýru með magnesía), sem við þekkjum í dag með nafninu **magnýl** (21,22) (mynd 2).

Í dag er sú skoðun ríkjandi, að sýrur á borð við salicýlsýru og acetýlsalicýlsýru eða önnur salílyf geti valdið bráðum meltingaróþægindum og yfirborðs-kennndri áverkun á slímhúð í maga og þörmum vegna



Mynd 2. Gömul askja undan magnýltöflum, merkt Stjórnuapóteki á Akureyri. Áletrunin ber með sér, að í töflunum væri „syremættende tilsætning“, en það var 70 mg af magnesíumoxíði á móti 500 mg af acetyl-salicýlsýru eða nóg til þess að metta sýruna í lausn. Dansk textinn er til vitnis um, hve dönsk áhrif ríktu lengi í lyfsöllum á Íslandi, en flestir lyfjafræðingar voru lengi menntaðir í Danmörku. Ljós.: Porkell Porkelsson.



Mynd 3. Sir John Vane, breskur vísindamaður, sem setti fram þá kenningu árið 1971, að aspirín og önnur salílyf verkuðu með því að blokka enzyým, sem síðar nefndist *cýklóoxígenasi* (COX). Hann fékk Nóbelsverðlaun árið 1982 ásamt tveimur Svíum (Sune Bergström og Bengt Samuelsson), sem mest höfðu unnið jafnframt honum að rannsóknum á prostaglandínunum. Ljós.: Jóhannes Long eftir mynd í (1).

sýrueiginda sinna, en þessi óþægindi segi lítið til um, hvort lyfin séu líkleg til þess að valda blæðingum eða djúpstæðum skemmdum í slímhúðinni. Raunar veldur acetyl-salicýlsýra meiri blæðingum frá magaslímhúð og djúpskemmdum en salicýlsýra (sem er sjö sinnum sterkari sýra; sjá formúlur) og er meðal þeirra salílyfja, er verka verst á slímhúð í maga og þörmum (23). Þetta er þó ekki ótvírátt. Nú er vitað með allmikilli vissu, að þessar skemmdir er að rekja til hömlunar á myndun mikilvægra lífefna í magaslímhúð, sem prostaglandín heita og rætt verður um á eftir.

Önnur algeng hjáverkun eftir aspirín er aukin hætta á blæðingum. Árið 1968 fannst, að 150 mg skammtur af aspiríni nægði til þess að lengja blæðingartíma marktækt. Það vakti athygli, að verkunin hélst í marga daga og salicýlsýra hafði enga slíka verkun (18). Aukin blæðingarhætta er vissulega hjáverkun eftir aspirín og langflest salílyf, en getur einnig haft mikið gildi til segavarnar við hjarta- og æðasjúkdóma. Um gildi acetyl-salicýlsýru til segavarnar verður rætt á eftir.

Salílyf hafa ýmsar aðrar hjáverkanir, en þær vege venjulega minna en þær hjáverkanir, sem nefndar eru hér að ofan. Má þar nefna nýrnaskemmdir (bráð nýrnabilun, sem oftast er endurræk og tengist lélegri nýrnastarfsemi) og viðvarandi nýrnaskemmdir við langvarandi töku stórra skammta og svokallað aspirínópol (mest áberandi í fólki með astma). Suð fyrir eyrum getur verið einkenni um yfirvoðandi eitrun af völdum acetyl-salicýlsýru og fleiri salílyfja. Þá getur höfuðverkur fylgt töku salílyfja, einkum stórra skammta, og ekki síst töku indómetacíns. Loks má nefna, að salílyf geta dregið úr hriðum og seinkað fæðingu. Paracetamol getur í sjaldgæfum tilvikum

valdið óþoli, sem líkist aspirínóþoli, en veldur ekki öðrum hjáverkunum, sem hér eru taldar.

Gott yfirlit yfir feril aspiríns til 1969 er grein Colliers (18).

III. Aspirín og önnur salílyf 1971-2000.

A. Salílyf og prostaglandín. Nýjar ábendingar. Ný lyf: Í lok sjöunda áratugarins má segja, að menn hefðu engar marktækar hugmyndir haft um, hvernig aspirín verkar (18).

Árið 1934 hafði sænskur vísindamaður, von Euler að nafni, fundið að í sæðisvökva hrúta væru lífefni, sem gætu dregið saman suma slétta vöðva, en vöðvum jafnframt æðar. Annar vísindamaður (Goldblatt) gerði um það bil samtímis svipaða uppgötvun í Englandi. Von Euler taldi, að efni þetta væri fitusýra. Nefndi hann efnið **prostaglandín** eftir blöðruhálskirtlinum, sem á latínu heitir *Glandula prostata*. Síðar kom í ljós, að hér er um að ræða röð skyldra efna og þau væru öll að kalla dregin af sömu fitusýru, *arakídon-sýru* (24).

Arakídon-sýra, sem alltaf er bundin fosfórfítum í frumuhimnum, getur losnað úr þeim við örvun, sem samfara er eðlilegri líkamsstarfsemi, en einnig við hvers konar áreiti svo sem þrýsting, hita, geislu, áverkun af völdum efna eða við mótefnasvörun. Arakídon-sýra losnar fyrir tilstilli svokallaðra *fosfólípasa*, sem virkjast vegna fyrrgreindrar örvunar eða áreitingar og kljúfa tengið við fosfórfítunarn í frumuhimnu (mynd 4).

Frí arakídon-sýra hvarfast viðstöðulaust fyrir tilstilli tveggja enzyýmkerfa: *cýklóoxígenasa* og *lípoxígenasa*, en einnig í nokkrum mæli fyrir tilstilli tiltölulega ósérhæfs *mónóoxígenasa* Fyrra enzyýmkerfið, sem raunar er tvískipt (mynd 4), stuðlar að myndun prostaglandína og skyldra efna, en hitt kerfið (eru í raun fleiri hliðstæð enzyýmkerfi), sem ekki ræðir hér frekar, stuðlar meðal annars að myndun svokallaðra *levkótríena*, en þau geta verið öflugir bólguvakar (inflammatory mediators).

Prostaglandín myndast hratt og þau verka stutt og umbrotna mjög fljótt. Prostaglandín eru nauðsynleg fyrir starfsemi fjölda líffæra svo sem nýrna, lifrar, æða, maga og þarma, eggjastokka og fleira. Prostaglandín myndast einnig í miðtaugakerfinu. Í maga stjórna prostaglandín saltsýruseytrun að hluta, myndun slíms og annarra verndandi efna og tryggja, að blóðrás í slímhúðinni sé fullnægjandi. Sum þessara efna, einkum PGE₂, myndast við bólgusvörun og geta verið bólguvakar (24).

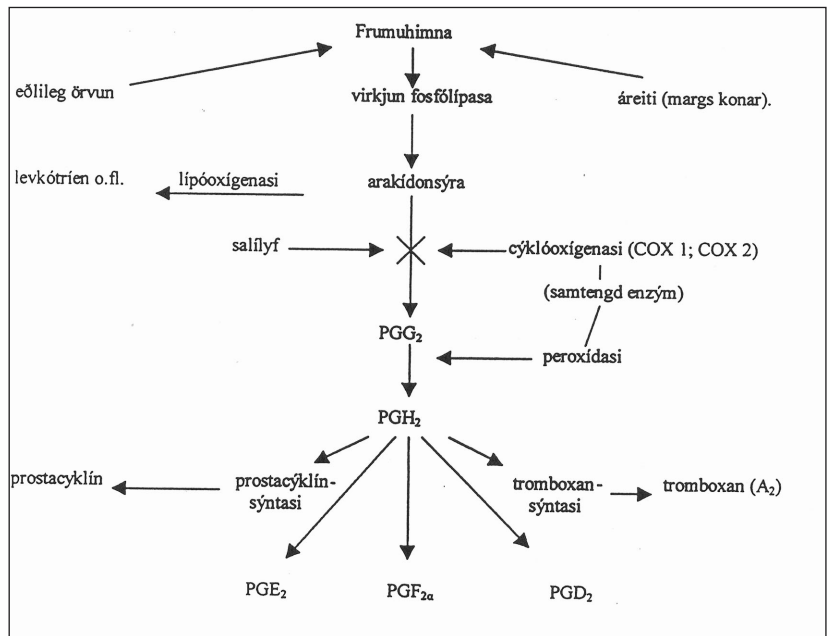
Árið 1971 tókst breskur vísindamaður, Sir John Vane (mynd 3), að sýna fram á, að í tilraunaglösum hefðu acetyl-salicýlsýra og önnur salílyf hamlandi áhrif á myndun prostaglandína (25). Vane benti jafnframt á, að með þessari uppgötvun mætti tengja bólgueyðandi verkun, verkjaleyfandi verkun og

hitastillandi verkun salílyfja svo og hjáverkanir frá maga og þörmum við hömlun á myndun prostaglandína. Síðar kom í ljós, að hamlandi verkun salílyfja á myndun prostaglandína er vegna hömlunar á cyklóoxígenasa (mynd 4). Síðari tilraunir hafa jafnframt sýnt, að gott samhengi er yfirleitt milli hömlunar salílyfja á cyklóoxígenasa í tilraunaglösum og bólgueyðandi verkunar til lækninga. Frá þessu eru þó vissar undantekningar svo sem, að salícýlsýra virðist hamla cyklóoxígenasa mun meira í líkamanum eftir inntöku en í tilraunaglösum (25,26) og paracetamol, sem virðist einungis hamla cyklóoxígenasa í miðtaugakerfinu (27), en það hefur raunar enga bólgueyðandi verkun.

Samtímis og Vane birti sína grein 1971, birtu tveir af samverkamönnum hans grein þar, sem sýnt var fram á, að blóðflögur úr sjálfboðaliðum, sem tekið höfðu aspirín eða indómetacín, gátu ekki myndað prostaglandín (reyndist síðar vera tromboxan) (28). Þar með var einnig ljóst, að hömlun aspiríns á klumpun blóðflagna og lenging blæðingartíma væri vegna hömlunar á prostaglandínum eða líkum efnum.

Árið 1975 fundu sænskir vísindamenn (29), að í blóðflögum myndast efni út frá arakíðonsýru, sem fékk nafnið *tromboxan* (fullt heiti er tromboxan A₂) (mynd 4). Þetta efni dregur saman æðar og klumpar blóðflögur og stuðlar þannig að segamyndun. Stuttu síðar eða 1976 fundu svo Vane og samverkamenn hans (30) annað efni í innþeli æða, *prostacyklín*, sem myndast hliðstætt við tromboxan (mynd 4), en verkar alveg andstætt því, það er að segja hamlar klumpun blóðflagna og víkkar æðar og kemur í veg fyrir segamyndun. Við venjulegar aðstæður er verkun þessara tveggja lífefna í jafnvægi þannig, að segamyndun verður ekki í ótíma. Síðar átti eftir að koma í ljós, að aspirín hamlar mun lengur myndun tromboxans en prostacyklíns (26). Þetta leiddi svo til þess að farið var að nota acetýlsalicýlsýru á nýja ábendingu, til segavarna, sem rætt verður sérstaklega á eftir.

Sem síðar tilkomin aukaafurð af þessum rannsóknnum um gildi prostaglandína fyrir heila magaslímhúð (og þarmaslímhúð) er það að setja salílyf á markað í lyfjaformi með prostaglandínum eða afbrigðum þeirra (mísóprostól) til þess að draga úr hjáverkunum frá maga og þörmum. Ein slík samsetning er Arthotec® (31), sem er hér á markaði. Enn meiri áhuga vekur, að *níturoxíð* (köfnunar-efnisoxíð), sem nú hefur sannast, að er lífefni, getur sérhæft dregið úr áverkun aspiríns og annarra salílyfja á slímhúð í maga og í minna mæli í þörmum. Búin hafa verið til nítróafbrigði af dklófenaki (32) og aspiríni, svokallað *nítroaspirín* (5). Þessi nítrósambönd lofa mjög góðu, og nítróaspirín gæti gerbreytt notkun á aspiríni. Þessi lyf eru enn ekki á markaði.



Upphaflega héldu menn, að um einungis einn cyklóoxígenasa væri að ræða. Sá cyklóoxígenasi var fyrst einangraður 1976 og greindur 1988. Um það bil tveimur árum síðar eða 1990 var annars konar cyklóoxígenasi greindur sem afurð annars gens. Þessir tvenns konar cyklóoxígenasar eru líkir að gerð og hvata báðir oxun á arakíðonsýru sem fyrsta stig í myndun prostaglandína og skyldra efna og eru dæmigerð samenzým (ísóenzým) (mynd 4). Eldri cyklóoxígenasinn er kallaður nr. 1 (langoftast styttn í COX 1) og sá yngri nr. 2 (styttn í COX 2) (33)*.

Við bólgusvörun, eins og þekkt er við ýmsa bólgusjúkdóma, myndast einkum COX 2 í hvítfrumum og gleypifrumum, sem dragast að staðnum þar, sem bólgan er. COX 2 er sömuleiðis, og fremur en COX 1, álitinn koma við sögu verkja og sóthhita, sem samfara eru bólgusvörun. COX 1 er hins vegar ríkjandi í slímhúð maga og einkum þó í blóðflögum. Í nýrum eru bæði COX 1 og COX 2 og skipta máli fyrir rétta starfsemi nýrna. Í ristli er mun meira af COX 2 en COX 1. Í legi eru bæði COX 1 og COX 2 og prostaglandín mynduð þar skipta miklu máli fyrir hríðir, egglos og þar með frjósemi svo og myndun og festingu fylgjunnar. Svo virðist sem prostaglandín mynduð af COX 2 skipti hér meira máli. Í miðtaugakerfinu eru einnig bæði COX 1 og COX 2, sem þar tengjast meðal annars skynjun sársauka. Sérstaka athygli vekur að COX 2 finnst í kjarna frumna og prostaglandín, sem þar myndast, geta haft áhrif á frumskiptinguna, og COX 2 eykst marktækt í ristli við ristilkrabbamein. Margt er þó greinilega enn á huldu og óljóst um innbyrðis vægi þessara enzýmkerfa fyrir rétta starfsemi líffæra og raunar einnig við bólgusvörun og sársauka (33-35).

* Skammstöfunin COX er einnig notuð um cytókrómoxídasa c.

Mynd 4. Myndin sýnir hvernig fosfólípasi virkjust fyrir tilstilli eðlilegrar örvunar í líkamanum eða vegna áreitis af margs konar toga. Arakíðonsýra, sem losnar fyrir tilstilli fosfólípasa, hvarfast ýmist fyrir tilstilli lípooxígenasa eða cyklóoxígenasa, sem er þekktur í tveimur gerðum (COX 1 og COX 2). Salílyf blokka hann. Afurð áverkunar cyklóoxígenasa á arakíðonsýru er PGG₂, sem fyrir tilstilli peroxídasa, en það enzým er samtengt cyklóoxígenasa, breytist í PGH₂. PGH₂ er í raun móðurefni PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂ og fleiri prostaglandína, svo og tromboxans og prostacyklíns.

Öll eða næstum öll salílyf hafa til þessa verið blandaðir COX 1/COX 2 blokkarar (hemlar). Acetyl-salicýlsýra er sennilega það salílyf, sem mest blokkar COX 1 miðað við COX 2. Það kemur einnig heim og saman við þá staðreynd, að acetyl-salicýlsýra er meðal þeirra salílyfja, er mest skemmir slímhúð í maga og hamlar mest klumpun blóðflagna. Þetta hefur svo leitt til þess, að önnur salílyf með blandaðri blokkandi verkun á COX 1 og COX 2 (til dæmis naproxen og díklófenak) eru fremur notuð með tilliti til bólgueyðandi verkunar þar, sem þarf að gefa hlutfallslega stærri skammta en til verkjadyfingar eða hitastillingar. Aspirín hefur samt sem áður áberandi verkjadyfandi verkun, hitastillandi verkun og bólgueyðandi verkun. Hér skiptir án efa máli, að acetyl-salicýlsýra er eina salílyfið með ríkjandi óendurræka verkun á cýklóoxígenasa (það er, blokkar enzyrvirknina viðvarandi, uns nýtt enzyr hefur myndast). Öll hin lyfin hafa meira eða minni endurræka verkun (það er, verkunin er tímabundin og enzyðið verður virkt á ný) (24,33). Einnig gæti acetyl-salicýlsýra (ásamt salicýlsýru) haft sértæka bólgueyðandi verkun (sjá kafla IV).

Nýlega hafa komið á markað lyf með sem næst hreina hamlandi verkun á COX 2. Þekktust þessara lyfja eru **celekoxíð** (Celebrex®) og **rófekoxíð** (Vioxx®). Þessi lyf og önnur svipuð virðast ekki hafa meiri bólgueyðandi verkun, verkjadyfandi eða hitastillandi verkun en eldri salílyf. Meira að segja gæti verkjadyfandi og hitastillandi verkun þeirra verið öllu minni. Hingað til hafa alvarlegar slímhúðarskemmdir í maga og þörmum eftir þessi salílyf verið litlar og fremur fátíðar. Bráð meltingarþægindi koma hins vegar fyrir í allnokkrum fjölda sjúklunga. Meginábending á þessi lyf gæti samt einkum verið að nota þau í stað eldri salílyfja, þegar þau eldri þolast ekki til lengdar vegna áverkunar á slímhúð maga (33,35).

Á síðustu árum hafa birst faraldsfræðilegar rannsóknir, sem benda til þess, að taka salílyfja dragi úr líkum á því að fá ristilkrabbamein og seinki uppkomu eða dragi úr einkennum um Alzheimerssjúkdóm. Mikill áhugi er því að reyna lyf á borð við celekoxíð við Alzheimerssjúkdóm og ristilkrabbamein (33). Við Alzheimerssjúkdóm (og ýmsa aðra hrörnunarsjúkdóma í miðtaugakerfi) er bólgusvörun til staðar í heilanum og gæti COX 2 því myndast þar af þeim sökum, og COX 2 eykst marktækt við uppkomu krabbameins í ristli eins og áður er nefnt. Rottutilraunir hafa sýnt, að celekoxíð tekur öllum eldri salílyfjum fram í að seinka uppkomu ristilkrabbameins af völdum krabbameinsvaldandi efnis. Þar að auki getur celekoxíð heft nýmyndun æða, er truflað gæti festingu á fylgju í legi og græðslu sára, en einmitt þessi verkun gæti komið að haldi varnandi til þess að hamla útbreiðslu krabbameina (35). Enda þótt

sérhæfir COX 2 blokkarar hafi í tilraunum miklu meiri hömlun á nýmyndun æða en blandaðir COX 1/COX 2 blokkarar, er samt engan veginn útilokað, að hömlun salílyfja á nýmyndun æða sé að meira eða minna leyti óháð blokkun á cýklóoxígenasa (36,37). Þess skal hér getið, að nýjustu rannsóknir benda fastlega til þess, að taka salílyfja geti varnað eða seinkað uppkomu Alzheimerssjúkdóms (þó ekki aspirín í litlum skömmtum), en taka prednisóns geri það ekki (38,39).

Salílyf, sem blokkar sérhæft COX 2, gætu haft ýmsar hjáverkanir í meira mæli en eldri salílyf með blandaða hamlandi verkun á COX 1/COX 2. Eftir rófekoxíð (Vioxx®), sem skráð var hér á landi í janúar síðastliðnum, hefur þannig verið lýst kláða, útbrotum, bjúg og hækkuðum blóðþrýstingi í marktækum fjölda sjúklunga (40), og nýlega hefur verið lýst sjö tilfellum af bráðri nýrnabilun, sem tengdust töku rófekoxíðs. Í sex þessara tilfella var nýrnastarfsemi léleg fyrir (41). Þá er hugsanlegt, að skemmdir gætu orðið í þarmslímhúð (vegna mikils magns af COX 2 þar) eða truflun á frjósemi (33,35).

Mjög nýjar rannsóknir (42,43) benda til þess, að skýra megi þá staðreynd, að COX 2 blokkarar eru ekki virkari bólgueyðandi lyf en eldri blandaðir COX 1/COX 2 blokkarar að nokkru með því, að COX 2 eða afurðir enzymsins hafi einnig bólguhamlandi verkun eða til sé enn eitt COX enzyr (COX 3?), sem framleiði afurðir með bólguhamlandi verkun. Fræðin um COX enzymin gæti því enn verið sem næst á byrjunarreit!

Að lokum skal þess getið, að með því að breyta sameind aspiríns hefur mátt fá fram afbrigði af aspiríni, sem hemur COX 2 sérhæft og óendurrækt og hefur í dýratilraunum 15-20 sinnum meiri bólgueyðandi verkun en aspirín og skemmir ekki slímhúð maga (35). Er hér á ferðinni „súperaspirín“?

B. Aspirín verður hjartalýf: Hér á undan er þess getið, að 150 mg af aspiríni gefið einu sinni nægði til þess að hamla marktækt klumpun blóðflagna og verkunin stæði í marga daga. Þetta var árið 1968 (18). Um líkt leyti fengu menn í Englandi þá hugmynd, að nota mætti segavarnandi verkun aspiríns til lækninga og ekki síst, þar eð skammtar voru svo litlir. Allmörgum árum áður hafði þó bandarískur læknir, Craven að nafni, notað aspirín (250-750 mg á sólarhring) til þess að varna hjartadrepni með árangri (1). Það var þó ekki fyrr en á níunda áratugi aldarinnar og síðar (44-46), að birtust niðurstöður veigamikilla og vel skipulagðra rannsókna, er tóku af öll tvímæli um notagildi aspiríns við hjarta- og æðasjúkdóma.

Blóðflögur eru mjög sérhæfðar frumur. Þær „fæðast“ með COX 1, en geta ekki endurnýjað hann. Aspirín blokkar COX 1 óendurrækt. Ef aspirín nær að hamla COX 1 í blóðflögum, er enzyðið þess vegna

óvirkt meðan frumurnar lifa eða í um 8-10 daga, og tromboxan myndast ekki. Þessu er annan veg farið í innþeli æða, sem mynda prostacyklín, því að þær frumur geta endurnýjað enzámið. Myndast þá prostacyklín strax á ný þrátt fyrir, að aspirín hafi verið gefið. Þar að auki er COX 2 einnig (eða jafnvel mest) að verki við myndun prostacyklíns í æðapeli. Hér kemur svo enn til, að drjúgmikið af acetylsalicylsýru ummyndast í salicylsýru, sem er án segavarnandi verkunar, þegar í blóðbrautinni á leið frá maga og þörmum til lifrar. Hömlun á COX 1 af völdum acetylsalicylsýru verður þess vegna að verulegu leyti í „litlu blóðrásinni“ á leið til lifrar, en ekki í blóðrás líkamans í heild („stóra blóðrásin“)(47,48).

Við æðakölkun er segamyndun helsta orsök blóðrásartruflana í hjarta, heila og víðar og leiðir til hjartadreps eða blóðþurrðarheilaslags, ef hlutað-eigandi æðar lokast alveg eða næstum alveg. Við blóðrásartruflanir í hjarta og heila af þessum toga er hætta á stöðugri virkjun blóðflagna og myndun tromboxans. Öll salilyf geta dregið úr myndun tromboxans (nema salicylsýra og paracetamol), en ekkert þeirra gerir það í jafnlitlum skömmtum og acetylsalicylsýra, né hefur heldur jafnlanga verkun og hún. Ekkert bendir í svipinn til annars en 150 mg af aspiríni sé venjulega nærri því að vera æskilegur sólarhringsskammtur til segavarnar við blóðrásartruflanir í heila og hjarta, enda þótt bæði minni og stærri skammtar séu einnig gefnir (um 75-300 mg).

Eins og staða mála er í dag hefur aspirín marktæka varnandi verkun gegn hjartadrep í fólki með hjartaöng og það er, ásamt öðrum segavarnandi og svokölluðum segaleyfandi lyfjum, veigamesta lyfið við meðferð á bráðu hjartadrep. Það veitir einnig marktæka annarsstigs vörn gegn nýju hjartadrep í fólki, sem áður hefur fengið hjartadrep. Þá er aspirín gagnlegt eða nauðsynlegt lyf við æðavíkkun (til þess að þrýsta burt fyrirstöðu af völdum kölkunar-breytinga í hjartaæðum) eða hjáveituaðgerðir. Notagildi aspiríns til fyrstastigs forvarnar gegn hjartadrep í heilbrigðu fólki er hins vegar ekki eins ótvírætt (48).

Alveg nýlega hafa verið birtar rannsóknir á nokkur þúsund körlum í Bretlandi á aldrinum 45-69 ára, sem taldir voru líklegir til þess að fá hjartadrep eða heilaslag og var gefið 75 mg af aspiríni í lyfjaformi sérstakrar gerðar (controlled release formulation) í um það bil sjö ár. Niðurstöðutölur sýndu, að varnandi verkun aspiríns gegn hjartadrep eða heilaslagi réðst af slagblóðþrýstingi þannig, að aspirín hafði litla sem enga varnandi verkun, ef þrýstingurinn var yfir 145 mm Hg. Höfundar fara þó varlega í sakirnar í ályktunum sínum: „Although suggestive on their own, our findings could be taken as firm evidence for decisions in clinical practice only if they were confirmed by results from other primary prevention trials“(49).

Aspirín er notað til þess að varna heilaslagi í fólki, sem hefur haft einkenni um tímabundna blóðþurrð í heila. Ágæti aspiríns í þessa veru hefur nýlega verið staðfest í tveimur mjög stórum rannsóknum (skammtar voru 160 mg eða 300 mg á dag) (50). Í sambandi við notkun aspiríns við heilaslag er það vandamál, að í um 15% tilfella er heilaslag ekki vegna beinnar blóðþurrðar, heldur fremur vegna blæðinga (24). Notagildi aspiríns til fyrstastigs forvarnar gegn heilaslagi í heilbrigðu fólki er óljóst.

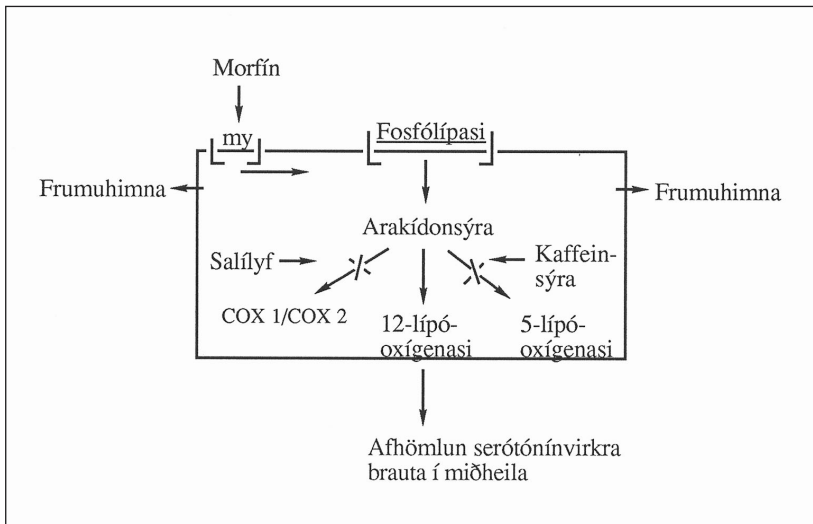
Í meðgöngu eykst vægi prostacyklíns og vægi tromboxans minnkar þannig, að virkni prostacyklíns verður ríkjandi. Er það vegna aðlögunar á blóðflæði um fylgju í þágu fóstursins. Ef þessi aðlögun verður ekki sem skyldi, er hætt við hlutfallslegri ofvirkni tromboxans. Móðirin fær þá meðal annars hækkaðan blóðþrýsting og stundum mjög til muna. Aspirín í venjulegum segavarnandi skömmtum getur þá bætt ástandið eða komið í veg fyrir það (24,1).

Á síðustu 10 árum eða svo hafa komið fram vísbendingar um, að aspirín gæti verndað æðapæl með öðrum hætti en að hamla myndun tromboxans. Nýlega hefur verið sýnt fram á, að aspirín, eitt allra salilyfja, getur í tilraunaglösnum stuðlað að bindingu járn í þar til gert prótín (ferrítín) í æðapeli með því að auka myndun þess. Magnið, sem notað var, svaraði til segavarnandi skammta af acetylsalicylsýru. Þetta er hugsanlega mjög mikilvægt, því að frítt járn getur valdið vefjaskemmdum vítt og breitt í líkamanum (51). Ef þetta er rétt, gæti aspirín átt eftir að fá enn meira vægi við hjarta- og æðasjúkdóma en nú er.

C. Verkjadeyfandi verkun endurmetin: Collier (18) hélt því fram, að aspirín hefði verkjadeyfandi verkun, sem bundin væri við eða í námunda við þá staði þar, sem sársauki ætti upphaf sitt, og væri þannig tengd bólgusvörun. Það gæti þó haft verkjadeyfandi verkun í tilraunum áður en nokkur bólgusvörun kæmi fram og í minni skömmtum en þyrfti til þess að fá bólgueyðandi verkun. Hér kemur svo enn til, að paracetamol hefur, svo sem áður er nefnt, verkjadeyfandi verkun og hitastillandi verkun á borð við acetylsalicylsýru, en er án bólgueyðandi verkunar.

Við mat á verkjadeyfandi verkun aspiríns hefur það valdið vandkvæðum, að aspirín og önnur salilyf hafa hlutfallslega mun meiri verkun á verk við ýmiss konar langvinna sjúkdóma, svo sem bólgusjúkdóma eða illkynja sjúkdóma, en á heiftarlegan, bráðan verk, svo sem við hjartadrep eða beinbrot, eða á flestar tegundir tilraunalegs sársauka. Einkum þetta síðasta hefur valdið því, að fram eftir árum var erfitt að meta verkjadeyfandi verkun aspiríns í tilraunum.

Fyrst eftir að Vane (25) birti hina merku ritgerð sína um ætlaðan verkunarhátt aspiríns, var almennt talið, að verkjadeyfandi verkun salilyfja væri að rekja til hömlunar á virkni cýklóoxígenasa í námunda við



Mynd 5. Myndin á að sýna riss af gassvirkum (GABA-virkum) millitaugung í miðheila, sem er hemill á virkni í serótónínvirkum brautum til mænu. Morfín verkar á my viðtæki og eykur innflæði kalcíumjóna og virkjar við það fosfólípasa, sem losar arakíðonsýru úr frumuhimnu. Afurðir af arakíðonsýru fyrir tilstilli 12-lípóoxígenasa valda breytingum á kalíumflæði í himnu gassvirka taugungsins þannig, að virkni hans minnkar og virkjun (afhömlun) verður á serótónínbrautunum, er aftur leiðir til aukins flæðis á serótóníni og eflingar á verkjaleyfandi verkun morfíns í mænu. Blokkun á cyklóoxígenasa (einkum COX 1) eða 5-lípóoxígenasa (mynd 3) leiðir til þess, að 12-lípóoxígenasi fær meira af arakíðonsýru að vinna úr. Ef morfín er ekki til staðar, gætu salílyf sennilega aukið á verkun morfínpeptíða í miðheila og með því stuðlað að verkjaleyfingu (einkum tekið eftir 3 og 4).

Aðrar afurðir af arakíðonsýru og annarra efna, sem losna úr frumuhimnu fyrir tilstilli fosfólípasa, eru anandamíð (arakíðonsýra + etanólamín) og 2-arakíðónýlglyceról. Bæði þessi efni eru svokölluð endókannabínóíðar og verka að öllum líkindum á kannabisviðtæki í nánnum tengslum við my viðtækin og hafa verkjaleyfandi verkun með því að hamla gassvirkni líkt og sýnt er hér að ofan (62,63).

enda sársaukaflytjandi tauga við bólgusvörun (52,53). Nokkrum árum síðar voru samt gerðar tilraunir með bólgusvörun í rottum og sársauka af völdum bólgunnar, er sýndu, að verkun aspiríns á sársaukann væri bæði bundin við bólgustaðinn og miðtaugakerfið. Með því að beita prostaglandínandefni (andverkar verkun prostaglandína) mátti sýna fram á, að prostaglandín höfðu myndast bæði á bólgustaðnum og í heilanum. Var því þeirri kenningu varpað fram, að aspirín gæti verkað á sársauka við bólgusvörun með því að hamla myndun prostaglandína bæði utan miðtaugakerfisins á bólgustaðnum og í miðtaugakerfinu (54). Síðari rannsóknir hafa rennt stöðum undir, að þessi tilgáta sé rétt.

Við langvarandi verk eða margendurtekin sársaukafull áreiti verða breytingar í starfsemi taugafrumna í bakhorni mænu, sem taka við boðum um sársauka að utan. Næmi þessara taugafrumna fyrir sársaukafullum boðum verður meira en áður. Má því segja, að verkur ali af sér meira verkjanæmi.

Hér kemur við sögu boðefni, er nefnist *glútamínsýra* og er aðalörvandi boðefnið í miðtaugakerfinu. Glútamínsýra er eitt meðal fjölmargra efna, sem örvað getur fosfólípasa og þar með valdið losun á arakíðonsýru (mynd 4). Arakíðonsýra eykur aftur á móti verkun glútamínsýru þannig, að hér getur myndast vítahringur. Arakíðonsýra umbreytist að nokkru í prostaglandín og salílyf blokka þau efnahvörf eins og sýnt er í mynd 4. Ekki er samt alveg ljóst, hvort arakíðonsýra þarf að breytast í prostaglandín til þess að efla glútamínsýruvirkni og þar með næmi fyrir sársauka í mænuni, eða hvort hún verkar þar óbreytt. Staðfest er samt, að salílyf draga úr auknu verkjanæmi í mænuni við þessar aðstæður (55).

Af framansögðu er ljóst, að verkjaleyfandi verkun aspiríns er að öllum líkindum að minnsta kosti tvíþætt:

- Verkun á bólgustað bundin við hömlun á myndun prostaglandína í þá veru að draga úr örvun sársaukaflytjandi tauga.
- Verkun í mænu bundin beint eða óbeint við hömlun prostaglandína í þá veru að draga úr auknu verkjanæmi við langvarandi sársauka.

Fyrir nokkrum árum var staðfest í tilraunum með rottur, að morfín og tiltekið salílyf (ketórólak) höfðu samverkandi verkjaleyfandi verkun í miðtaugakerfinu (56). Fáum árum áður hafði í hliðstæðum tilraunum með rottur verið sýnt fram á, að bæði morfín og aspirín verkuðu á hálfri mínútu eftir gjöf við innstungu (57). Var því augljóst, að acetylsalicylsýra gat verkað líkt og morfín, áður en bólgubreytingar hófust á sársaukastað. Því vaknaði sú spurning, hvort aspirín verki einnig í miðtaugakerfinu óháð bólgusvörun líkt og morfín eða í tengslum við það?

Morfín verkar einkum verkjaleyfandi í mænu og í heilastofni. Í mænu hamlar morfín innflæði boða um sársauka og upp mænuna. Í ljósi nýlegra rannsókna verður að teljast mjög líklegt, að morfín og aspirín hafi samverkandi verkun í mænu - og við bólgusvörun raunar einnig í endum sársaukaflytjandi tauga, en ekki er hér rúm til þess að ræða það frekar (4,58,59). Þá benda nýlegar rannsóknir enn fremur til þess, að aspirín og önnur salílyf auki á verkun morfíns í heilastofni óbeint með því að hamla þar einkum COX 1 (mynd 5). Samverkun morfíns og acetylsalicylsýru gæti verið með líkum hætti í mænu, en við verkjaleyfingu vegna örvunar á sársaukaflytjandi taugum skiptir hömlun á COX 2 væntanlega mestu máli (3,4). Má því samkvæmt þessu ætla, að verkjaleyfandi verkun aspiríns sé þríþætt og tveir þættirnir séu bundnir við hömlun á cyklóoxígenasa í miðtaugakerfinu, en einn við hömlun á cyklóoxígenasa utan þess (sjá liði a og b á undan).

Í áratugi hefur tíðkast að gefa kódein (veikt morfinlyf, sem umbrotnar í morfín) með acetýlsalicýlsýru (**kóðímagnýl**) eða síðar með paracetamóli (**parkóðín**) til þess að fá fram aukna verkjadeyfandi verkun, þegar verkjadeyfandi verkun salílyfja ein sér er ekki nægjanleg. Klínísk reynsla af þessum lyfjum bendir til þess, að þau hafi samverkandi verkun og fyrrgreindar rannsóknir styðja einnig að svo sé. Engar rannsóknir eru þó fyrir hendi, er taka af öll tvímæli um ágæti þess að gefa saman morfinlyf eða salílyf, né heldur hverjir skammtar séu heppilegastir (56). Þetta er í hæsta máta bagalegt, svo að ekki sé meira sagt.

Aspirín hefur verið notað við mígreniverk frá árinu 1900. Það er þó einungis á síðustu árum, sem verkun aspiríns á mígreniverk hefur verið rannsökuð kerfisbundið. Við mígreni er nú einkum notað **lýsýlaspirín** í stað aspiríns. Er það vatnsleysanlegt salt acetýlsalicýlsýru. Er lýsýlaspirín oftast notað með **metóklópramíði** til þess að tryggja sem best aðgengi eftir inntöku, en það er oft minnkað við mígreni. Þessi lyfjablanda er tiltölulega virk og er nýlega skráð hér á landi með sérlyfjaheitinu Migpriv®. Hjáverkanir hafa sýnt sig að vera tiltölulega vægar (60,61).

D. Hitastillandi verkun endurmetin: Aspirín og önnur salílyf hafa (sótt)hitastillandi (sótthitalækkandi) verkun, en lækka ekki eðlilegan líkamshita, né heldur að marki hækkaðan líkamshita vegna áreynslu eða hás lofthita. Samstaða er um, að hitastýringarstöðvar líkamans eða hitastillar séu í undirstúku (hypothalamus) og að minnsta kosti að nokkru í námunda við þriðja heilahólf. Hitastýringarstöðvar þessar stýra hitastigi líkamans meðal annars með því að hafa áhrif á blóðflæði og svitamyndun þannig, að líkamshitinn er við venjulegar aðstæður sem næst 37°. Við sótthita eða hita af völdum niðurbrots prótína (bólguvörðun, höfnun ígrædds líffæris, meinvörp og fleira) hækkar þetta hitastig, en taka salílyfja getur stillt hitastigið aftur í eðlilegt far (18,24).

Endótoxín og exótoxín baktería eru einhverjar öflugustu **tandurkveikjur**, öðru nafni **pýrógenar** (pýrógen = það, sem skapar eld; tandur = eldur), sem þekkjast, það er að segja eru einhver öflugustu sótthitakveikjandi efni, sem kunn eru (64). Aðrir sýklar, ekki síst veirur, geta myndað tandurkveikjur, sem eru annars eðlis. Þá geta prótín eða peptíð, sem myndast við niðurbrot prótína í líkamanum, verið tandurkveikjur eins og áður er nefnt.

Sameiginlegt öllum tandurkveikjum er, að þær losa úr (eða auka myndun í) gleypifrumum (makrófögum) eða öðrum bólgufrumum bólguvaka á borð við IL-1 (interlevkín 1), interferón (alfa, beta) og TNF α (tumor necrosis factor α). Bólguvakar þessir auka svo tjáningu ýmissa gena í þá veru að auka samtengingu á prótínum, er stuðla að bólguvörðun

(cýklóoxígenasar, lípóoxígenasar og fleiri) svo og virkja frumur svarkerfisins (ónæmiskerfisins; B og T lymfufrumur) auk margs annars. IL-1 og TNF α hafa samverkandi verkun og verka einnig samverkandi við önnur lífefni, sem eru bólguvakar. Vitað er, að IL-1 og TNF α valda hitahækkun, syfju eða svefni svo og lystarleysi - og fleiri þeirra einkenna, sóttkenna, sem gerir það að verkum, að menn skynja sig sjúka eða veika (24,64).

Eftir að Vane birti niðurstöður tímamótarrannsóknna sinna á verkunarhætti salílyfja, þótti einsýnt að tengja hitastillandi verkun þessara lyfja við hömlun á prostaglandínmyndun (einkum PGE₂) í undirstúku. Það styður þessa ályktun, að PGE₂, sem komið er í þriðja heilahólf eða beint í undirstúkuna, hefur hitahækkandi verkun og salílyf koma í veg fyrir hitahækkandi verkun af völdum IL-1 eða TNF α (24). Hvernig þetta gerist hefur hins vegar verið óljóst til þessa. Nýlegar rannsóknir varpa nokkru ljósi á þetta fyrirbæri.

Í framvegg þriðja heilahólfs alveg upp að undirstúkuni framanvert og ofanvert er eins konar gluggi á heila-blóð þröskuldi þar, sem boðberar hækkaðs líkamshita (signals that increase body temperature) eru fluttir frá blóðbraut og til heilans. Þessi staður eða líffæri heitir *organum vasculosum laminae terminalis* og þar virðist vera greiður aðgangur fyrir bæði bólguvaka og salílyf að hitastýringarstöðvum líkamans í undirstúku (65). Þetta líffæri skiptir einnig meginmáli fyrir möguleika stöðva í undirstúku að stýra og viðhalda jónajafnvægi í líkamanum.

Þessir höfundar gáfu toxín úr klasakokkum (stafylókokkum) í fyrrgreindan stað í kaninum og fundu, að miklu mun minna magn þurfti til þess að fá fram hitahækkun í tilraundýrunum þannig en eftir gjöf toxínsins í æð. Ef dýrunum var áður gefið salílyf (eða efni, sem hömluðu samtengingu prótína), mátti marktækt draga úr hitahækkuninni. Áður höfðu þeir og félagar þeirra jafnframt sýnt fram á, að IL-1 eða endótoxín (lípópólýsakaríð) gefið á sama stað yllu einnig hitahækkun, sem draga mætti sömuleiðis úr með forgjöf salílyfja. Af þessum sökum var því ályktað, að losun á prostaglandínum í undirstúku væri sameiginlegt atriði í verkun allra þessara tandurkveikja. Rannsóknir þessar benda þó eindregið til þess, að einnig önnur lífefni komi við sögu hitahækkunar af völdum tandurkveikja og þá fyrst og fremst *níturoxíð*.

Mjög nýlegar rannsóknir benda enn fremur til þess, að bólguvakar á borð við TNF α , sem virðast komast nokkuð greiðlega inn í miðtaugakerfið gegnum fyrrnefndan glugga í heila-blóð þröskuldi, geti haft áhrif á starfsemi taugafrumna vegna áverkunar á G viðtæki í frumunum (66). Er þá væntanlega komin skýring á öðrum sóttkennum af völdum þessara efna en sótthita. Prostaglandín gætu þó

hugsanlega einnig dregið beint úr þessum einkennum vegna áverkunar á G viðtæki (sjá næsta kafla). Í þessu sambandi er athyglisvert, að paracetamól, sem er aðalhitastillandi lyfið við veirusýkingar í börnum, bætir líðan barnanna og þau verða virkari og síður syfjuð, þótt hitalækkunin sé ekki alltaf mikil (67).

E. Bólguþandi verkun endurmetin: Eins og áður er nefnt var það fyrst árið 1967 að endanlega var sýnt fram á, að stærri skammta af aspiríni þyrfti til þess að fá fram bólguþandi verkun en verkjadyfandi verkun (19). Svipað gildir um önnur salílyf.

Kenning Vanes (25), að hömlun á cýklóoxígenasavirkni sé að baki verkunar salílyfja, skýrir ekki til fullnustu hvers vegna mismunandi skammta þarf til þess að fá fram verkjadyfandi og bólguþandi verkun. Ef kenning Vanes ætti skilyrðislaust að geta skýrt bólguþandi verkun salílyfja, yrði að ætla, að þeir cýklóoxígenasar, sem ríkjandi væru við bólgusvörun (einkum COX 2, en einnig COX 1), væru síður næmir gegn áverkun salílyfja en þeir cýklóoxígenasar, sem kæmu að sársauka eða sóttithita. Ekkert styður að svo sé. Hlýtur því hitt að teljast líklegra, að salílyf verki með einhverjum öðrum hætti á bólgusvörun í stórum skömmtum og það sé sá verkunarháttur, sem valdi mestu um bólguþandi verkun þeirra, enda þótt hömlun á myndun prostaglandína komi vafalaust einnig til. Hér breytir ekki miklu, þótt Vane og samstarfsmenn hafi síðar sýnt fram á, að salícýlsýra væri að líkindum virkur cýklóoxígenasablokkari *in vivo* (26) og aðrir hefðu einnig fundið, að salícýlsýra gæti blokkað COX 2 eftir innleiðslu með interleukíní-1 í heilum frumum (68), en vitað var, að hún hefði enga slíka verkun í venjulegum tilraunum *in vitro*.

Samband salílyfja og prostaglandína er með tilliti til bólguþandi verkunar sérlega flókið. Þetta mótast af tvennu. Sums staðar í líkamanum vernda prostaglandín eða prostacyklín í litlu magni frumur og draga úr líkum á því, að áreiting á frumurnar leiði til losunar á bólgusvökum á borð við IL-1 eða TNF α og leiði til bólgusvörunar, en annars staðar valda prostaglandín, eða stuðla að, flestum einkennum um bólgusvörun, og þá gjarnan eftir innleiðslu á COX 2 af völdum IL-1 eða TNF α . Magi og í minna mæli þarmar eða nýru eru dæmi um líffæri þar, sem heilindi frumna (cellular integrity) ráðast af hæfilegri þéttni prostaglandína eða prostacyklíns. Við liðbólgu eða aðra bólgusjúkdóma er þéttni prostaglandína, einkum PGE $_2$, aftur á móti að jafnaði um of og er liður í bólgusvörun. Salílyf með verkun á cýklóoxígenasa á báðum stöðum geta því haft öfug áhrif á öðrum staðnum miðað við hinn. Í fyrri tilvikinu stuðla lyfin að bólgusvörun, en í því síðara draga þau úr bólgusvörun. Í fyrri tilvikinu innleiða salílyf sem sagt bólgusvörun vegna vöntunar á prostaglandínunum eða prostacyklíni, en þau hamlar bólgusvörun í stórum skömmtum í síðara tilvikinu þar, sem ofgnótt er af

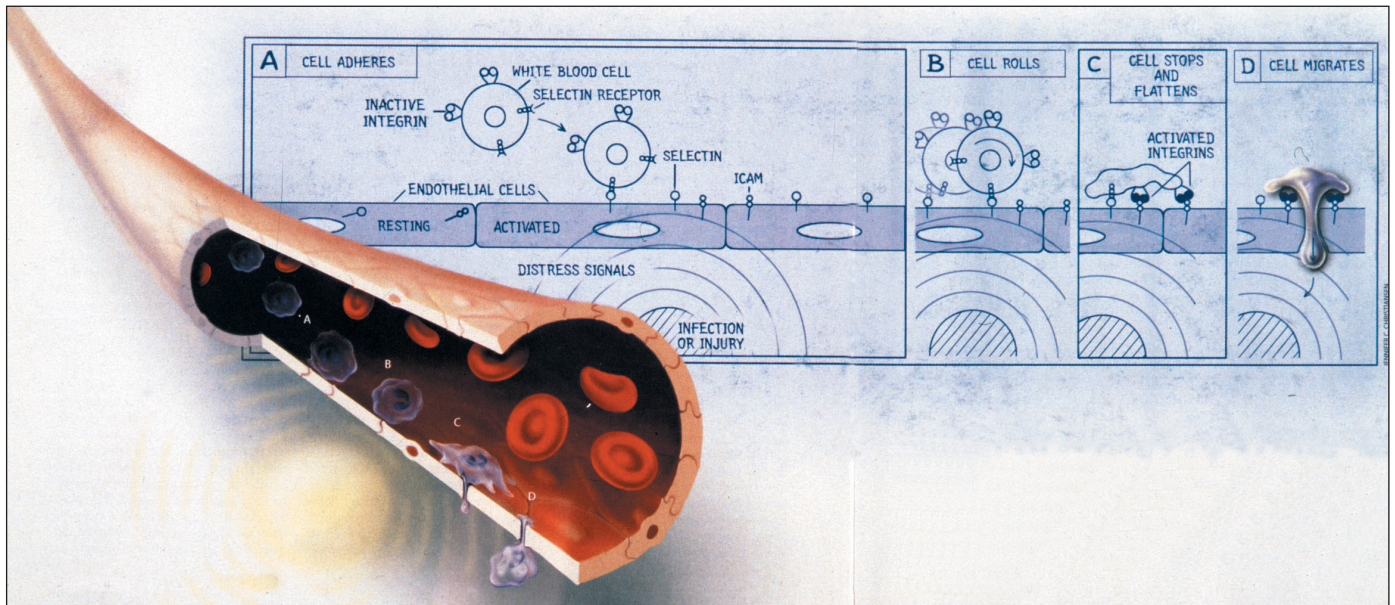
þessum lífefnum. Við skulum nú huga að þessu nokkru nánar.

Í tilraunum með rottur veldur indómetacín (gefið í maga) fleiðri eða sárum í maganum. Jafnframt vex magn TNF α í blóðinu og aðlíming (adhesion) neutrófilla hvítfrumna að æðum í magaslímhúð. Þetta er skýrt á þann veg, að TNF α (eins og einnig IL-1 og IL-2) geti innleitt myndun á aðlímingarprótínunum á borð við ICAM-1 og selektín (69). Í hliðstæðum rannsóknum, einnig með rottur, var sýnt fram á, að hálfri klukkustundu eftir gjöf indómetacíns óx þéttni TNF α í blóðinu og jafnframt myndun ICAM-1 í æðum í netju (70). Þessir höfundar sýndu einnig fram á, að forgjöf með dexametasóni eða PGE $_2$ gat komið í veg fyrir vefjaskemmdir í maga af völdum indómetacíns. Þeir bentu jafnframt á, að prostaglandín gætu dregið úr losun á TNF α úr gleypifrumum og mastfrumum. Hvorir tveggja þessara höfunda ályktuðu, að ástæðan fyrir skemmdum af völdum indómetacíns í þessum tilraunum væri bólgusvörun með aukinni íferð hvítfrumna þar, sem losun TNF α skipti meginmáli. Í báðum tilraunum gat pentoxífyllín (er skylt koffíni) enn fremur dregið úr losun á TNF α og komið í veg fyrir vefjaskemmdirnar. Ekki er vitað til fullnustu hvernig pentoxífyllín verkar í þessu tilviki. Líklegast er, að efnið hamli fosfódíesterasa, er klýfur cAMP. Er því þess vegna haldið fram, að aukið magn cAMP hafi hamlandi áhrif á losun TNF α (71). Trúlega má skýra hamlandi áhrif PGE $_2$ á losun þessa lífefnis með hliðstæðum hætti (sjá á eftir).

Þrátt fyrir niðurstöður fyrrgreindra rannsókna má samt ætla, að prostaglandín hafi andstæða verkun í frumum í vélindi. Meginhluti arakídonσύru (70%) í frumum í vélindi hvarfast fyrir tilstilli lípóoxígenasa og þær afurðir, sem þannig myndast, eru nauðsynlegar fyrir heilindi frumanna. Ef magn prostaglandína eykst, er aukin hætta á bólgusvörun. Salílyf, sem hamlar cýklóoxígenasa (mynd 4), auka það magn arakídonσύru, sem umbrotnar fyrir tilstilli lípóoxígenasa, og draga þannig úr hættu á bólgusvörun í vélindi (72). Þetta er enn til vitnis um margþætt gildi prostaglandína í líkamanum.

PGE $_2$ og prostacyklín verka á G viðtæki (G prótínviðtæki) í innþeli æða (og víðar), annað hvort á svokölluð EP viðtæki eða IP viðtæki eða hvort tveggja. Afleiðing þessarar áverkunar er aukning á cAMP (cýklískt andenósínmonófosfat) í frumum með eftirfarandi minnkun á þéttni Ca $^{2+}$. Þetta leiðir til slökunar á sléttum vöðvafrumum í æðapelinu og vikkunar æðanna og hömlunar á klumpun blóðflagna, en jafnframt til minnkaðs gegndræpis, minni aðlímingar hvítfrumna á æðaveggi svo og minni gegnferðar þeirra út um æðaveggina og í aðliggjandi vefi (24,73).

Í tilraunum með beinagrindarvöðva úr köttum getur prostacyklín dregið úr gegndræpi æða, bæði beint og af völdum TNF α eða histamíns, í minna



Mynd 6. Til þess að hvítfrumur komist á þá staði þar, sem áreitning/bólgusvörun á sér stað, verða þær að tengjast innþeli æða. Adhlímung (adhesive reactions) verður fyrir tilstilli prótína, er nefnast selektín (A). Þessi tengsl eru laus og hvítfrumurnar „rúlla“ eftir yfirborði innþelsfrummanna (B). Ef bólgusvörun helst, virkjust svokölluð integrín, sem á yfirborði hvítfrumna eru alltaf af tegundinni β_2 og stundum einnig β , og líma frumurnar við ICAM (intercellular adhesion molecules), en það eru prótín skyld ónæmisglóbúlínum. Við þetta festast hvítfrumurnar, fletjast út og þrýstast út um æðavegginn, sem hefur gisnað fyrir tilstilli bólguvaka (histamíns eða annarra) (C). Frumurnar flytjast því næst á sjálfan bólgustaðinn fyrir tilstilli svipaðra eða sams konar adhlímungarprótína (D).

Ef þéttni salílyfja er mikil (meiri en þarf til þess að fá fram verkjædefandi eða hitastillandi verkun), geta þau langflest eða öll hamlað adhlímungu hvítfrumna á innþelsfrumur sennilega með verkun á integrín. Í þessari þéttni draga sum salílyf, en ekki öll, einnig úr virkjun hvítfrumna (hamla myndun og/eða losun O_2^- eða annarra súrefnisfríhópa, sem vinna eiga á áreitinu).

Myndin er tekin úr: Horwitz AF. Integrins and health. Scientific American 1997; 276: 46-53. Birt hér með góðfúslegu leyfi ritstjórnar.

magni en svo, að það valdi einnig æðavíkkun eða breyti blóðþrýstingi í háráðum (73). Sami höfundur bendir á, að það magn prostacyklíns sem notað var, sé svo lítið, svokallað lágskammta prostacyklín, að það gæti sem hægst verið á borð við það magn prostacyklíns sem virkt er í æðapeli við eðlilegar aðstæður. Þetta rennir stöðum undir þá kenningu, að við bjúg eða bólgusvörun kunni að vera of lítið af prostacyklíni og hlutfallslega of mikið af tromboxani. Það verður svo að teljast styrkja þessa kenningu, að prostacyklín og níturoxíð höfðu samverkandi (addítíf) verkun í þessa veru (73).

Að minnka bjúg, draga úr adhlímungu hvítfrumna og hamlag gegnferð þeirra úr blóðrásinni og í nærliggjandi vefi eru aðalsmerki bólgueyðandi verkunar. Ef lágskammta meðferð með prostacyklíni hefur þessa verkun við klínískar aðstæður eins og sýnt hefur verið fram á (73), ættu þá ekki stórir skammtar af salílyfjum að hafa svipaða eða sams konar verkun og prostacyklín eða PGE_2 ? Sitthvað bendir til þess að svo sé, þar eð í stórum skömmtum (jafngilda stórum lækningalegum skömmtum eða stærri) geta salílyf hamlað adhlímungu neutrófila hvítfrumna við adhlímungarprótín af gerðinni ICAM. Verkunin kann þó raunar fremur að vera fólgin í því að aftengja þessi

prótín frá innri boðefnum eða milliefnum í frumunum þannig, að hvítfrumur komist ekki út úr blóðrásinni og í vefinn þar, sem áreitingin á sér stað (74). Þetta ferli er nánar sýnt í mynd 6. Sum salílyf geta einnig hamlað bindingu lyfufrumna við selektín (75) (mynd 6). Þá geta sum salílyf að minnsta kosti dregið úr virkjun neutrófila hvítfrumna og þannig hamlað myndun O_2^- eða annarra súrefnisfríhópa, sem eiga að vinna á áreitinu (74). Allar þessar verkanir eru óháðar blokkun á cyklooxygenösum, en hliðstæðar við verkanir sykurstera (dexametason og fleiri) í bólgueyðandi skömmtum (74).

Eins og staða mála er í dag verður að telja líklegt, að kenningar Cronsteins og Weissmanns (74) um bólgueyðandi verkun salílyfja séu að verulegu leyti réttar. Samfara fyrrgreindum verkunum salílyfja verður vissulega mjög mikil blokkun á cyklooxygenasa, - en hve miklu máli skiptir hún?

Súrefnisfríhópar á borð við O_2^- (súperoxíðan-jónfríhóp) myndast úr hófi við fjölda sjúkdóma og tilraunalegar aðstæður, meðal annars við virkjun á hvítfrumum við bólgusvörun. Við karragenanbjúg (bjúgur í rottufæti eftir innspýtingu karragenlausnar í ilina), en það er ein þekktasta aðferðin til þess að framkalla bólgusvörun í tilraunadýrum, myndast

Tafla III. Verkunarháttur aspiríns og annarra salílyfja.

Rannsóknir á tengslum salílyfja við prostaglandín og skyld efni hafa aukið mjög þekkingu á lyfhrifum þeirra.

1. Segavarnandi verkun:
Er vegna hömlunar á myndun tromboxans.
Kjörlyfið er aspirín sjálf.
2. Verkjadyfandi verkun:
Er vegna hömlunar á myndun prostaglandína í miðtaugakerfi og á bólgustað. Lyf í fyrstu röð eru aspirín, paracetamól eða íbúprófen.
3. Hitastillandi verkun:
Er vegna hömlunar á myndun prostaglandína í undirstúku (eða víðar í heila) af völdum tanderkveikja. Lyf í fyrstu röð er oftast paracetamól.
4. Bólguþyðandi verkun:
Er sennilega einkum vegna hömlunar á bólgufyrirbærum, án tilstillis cýklóoxígenasa, í eða við æðaveggi, en hömlun á myndun prostaglandína skiptir einnig máli.
Lyf í fyrstu röð eru oftast díklófenak, íbúprófen eða naproxen.
5. Salílyf:
Hafa yfirleitt verið blandaðir COX 1/COX 2 hemlar til þessa. Ný salílyf með hreina COX 2 hamlandi verkun eiga eftir að sýna ágæti sitt umfram eldri lyfin.

ýmsir bólguvakar (PGE₂, TNF α , IL-1 og fleiri) samfara aðlímingu hvítfrumna á innþel æða og íferð í vefi. Ef rottarnar eru einnig meðhöndlaðar með tilraunalegu efni, sem eyðir ·O₂⁻ (efni með súperoxíðdismútasavirkni), dregur úr bjúgmyndun, aðlímingu hvítfrumna á æðaveggi og íferð í umliggjandi vefi. Við það að eyða ·O₂⁻ minnkar einnig magn TNF α og IL-1 í vefnum, þótt óljóst sé með hverjum hætti það verður, en magn PGE₂ helst óbreytt. Ef virkni PGE₂ er hins vegar hamlað með einstofna mótefni, má einnig hamla bólgusvörun í bólgufætinum (76).

Öll fyrrgreind fyrirbæri eru greinilega mjög flókin. Samt virðist mega álykta á grundvelli þeirra tilraunaniðurstaðna, er fyrir liggja, að hömlun á myndun ·O₂⁻ og/það bólguvaka á borð við TNF α og IL-1 skipti meginmáli við bólgueyðandi meðferð, þar eð með því mátti hamla bólgunni án þess, að dregið yrði samtímis úr magni PGE₂. Hömlun á PGE₂ skiptir þó greinilega einnig máli. Hvernig öll þessi fyrirbæri kunna svo að vera samtengd er enn óvíst (76).

Þar eð salílyf geta að minnsta kosti í sumum líffærum aukið á myndun aðlímingarprótína í æðaveggjum af völdum IL-1 eða TNF α og við bólgusvörun í stærri skömmtum jafnframt hamlað aðlímingu hvítfrumna á þau og það samfara því, að hömlun á PGE₂ skiptir máli fyrir bólgueyðandi verkun, væri óneitanlega fýsilegt að fá fram lyf, er gæti í senn hamlað cýklóoxígenasa og myndun IL-1 eða TNF α . Slíkt lyf hefur raunar verið framleitt. Það nefnist *teníðap*. Þetta lyf er greinilega mjög virkt við iktsýki (77) svo og við liðbólgu í tilraunum með hunda (78), en hefur of miklar hjáverkanir (einkum

frá nýrum) til þess að vera notað í fullum mæli til lækninga (71). Lyf með slíkan verkunarhátt eru hins vegar ótvírætt mjög áhugaverð og gætu orðið meiriháttar lyf við meðferð á iktsýki og mörgum fleiri bólgusjúkdómum.

Fyrsta lyfið, sem ætlað er að vinna sértækt á TNF α (kímert mótefni), er nýlega komið á markað og ætlað til nota gegn Crohnsjúkdómi (79). Lyf sem hamla súperoxíðdismútasavirkni (sjá á undan), ef til væru, myndu sömuleiðis án efa gagnast við bólgusjúkdóma.

Í töflu III eru á grundvelli núverandi þekkingar dregin saman helstu atriði um verkunarhátt aspiríns og annarra salílyfja.

IV. Staða aspiríns og annarra salílyfja

Enginn vafi er á því, að segavarnandi verkun acetylsalicýlsýru og annarra salílyfja er vegna hömlunar á myndun tromboxans. Nýjar rannsóknir benda til þess, að verkunin sé miklu minni við háan blóðþrýsting en lágan. Ef þetta er rétt, verður að taka tillit til þess við segavarnandi meðferð. Freistandi er að ætla, að við háþrýsting geti verið ofmagn tromboxans eða vöntun á prostacyklíni eins og Moncada og félagar bentu á (30).

Verkjadyfandi verkun þessara lyfja er greinilega mun meira tengd blokkun á cýklóoxígenasa (COX 1 /COX 2) í miðtaugakerfinu en áður hefur verið talið, og allar líkur eru á því, að morfínlyf og salílyf hafi þar samverkandi verkjadyfandi verkun. Í þessu sambandi er sérlega áhugavert, að við bólgusvörun myndast morfínviðtæki á endum sársaukaflýgjandi taugunga og endorfín eða önnur morfínpeptíð (opíóíðpeptíð) myndast jafnframt í ýmsum bólgufrumum (58). Þar er því möguleiki á samverkun þessara lyfja eins og er í miðtaugakerfinu. Með skírskotun til þessa og eins hins, að acetylsalicýlsýra og kódein eða paracetamól og kódein eru feiknalega mikið notaðar lyfjablöndur, er knýjandi nauðsynlegt að rannsaka nánar samverkun þessara lyfja. Þá er nauðsynlegt að kanna betur verkunarhátt paracetamóls og finna ný lyf með verkjastillandi og hitastillandi verkun, en án bólgueyðandi eða segavarnandi verkunar.

Athyglisverðar eru þær rannsóknir sem sýna, hve gluggi í heila-blóð þröskuldi í undirstúku er mikilvægur fyrir áverkun tanderkveikja og hitastillandi verkun salílyfja. Í þessu sambandi er aftur nauðsynlegt að kanna lyfhrif paracetamóls betur og finna lyf með tiltölulega sérhæfða verkun á sótthita og önnur sóttkenni.

Við endurmat á bólgueyðandi verkun salílyfja er ljóst, að þau lyfhrif tengjast mun minna hömlun á COX 1 eða COX 2 en þau þrenn lyfhrif sem á undan ræðir. Ef kenningar Cronsteins og Weissmanns (74) eru réttar, er líklegt að hömlun á aðlímingu hvítfrumna á æðaveggi, hömlun á gegnferð þeirra út fyrir

blóðbraut og íferð í vefi með eða án hömlunar á virkjun hvítfrumna, sé aðalatriðið. Fræðilega séð væri annars vegar æskilegt að fá fram lyf, sem bæði hömluðu myndun COX 1 eða COX 2 og myndun TNF α , eða hins vegar salílyf með eins hreina verkun á æðar og auðið er. Í þessu sambandi er áhugavert, að aspirín og salícýlsýra virðast ein allra salílyfja geta hamlað verkun TNF α í frumum og vafasamt er, að þessi verkun tengist hömlun á cýklóoxígenasa (80).

Algerlega óvíst er, hvort sértæk hömlun á COX 2 hefur kosti umfram blandaða COX 1/COX 2 hömlun með tilliti til bólgueyðandi verkunar. Sama á einnig við verkjadyfandi og hitastillandi verkun. Meira að segja virðast hin nýju lyf vera síður virk á þessar ábendingar en eldri lyfin. Sértæk blokkun á COX 2 gæti hins vegar átt eftir að gagnast við meðferð á krabbameini, og ekki aðeins ristilkrabbameini, heldur einnig fleiri tegundum krabbameina meðal annars vegna verkunar á kjarna frumnanna. Þá ber þess að minnast, að COX 2 blokkun hefur umtalsverð áhrif á myndun prostacyklíns en engin áhrif á myndun tromboxans. Þetta kann að skýra hækkaðan blóðþrýsting og bjúg eftir þessi lyf. Þá lítur út fyrir, að þessi lyf skuli alls ekki nota við nýrnasjúkdóma.

Framundan er einnig að kanna hver eða hvert salílyfja muni henta best til varnandi meðferðar gegn Alzheimerssjúkdómi svo og að meta hvert sé hugsanlegt gildi þessara lyfja til þess að varna uppkomu illkynja sjúkdóma.

Þakkir

Höfundur þakkar umboðsmönnum Bayer á Íslandi fyrir aðgang að heimild nr. 1 og að mega taka þar upp myndefni (myndir 1 og 3). Jóhannes Long ljósmyndari gerði myndir 1, 3 og 6 og Þorkell Þorkelsson ljósmyndari gerði mynd 2. Erlingi Edwald, fyrrum lyfsölusjóra, er þakkað fyrir að útvega gamla magnýlóska, sem er safngripur, og Scientific American fyrir not af myndefni (mynd 6). Vini höfundar í læknastrétt, Tryggva Ásmundssyni, er þakkað fyrir að lesa textann úr penna og ritara höfundar, Jóhönnu Edwald, fyrir margvíslega hjálp við vinnslu textans.

Heimildir

- Schreiner C. 100 years Aspirin. The Future Has Just Begun. Leverkusen: Bayer AG; 1997.
- Sigurðsson EL, Jónsson JS, Þorgeirsson G. Lyfjameðferð kransæðasjúklinga á Íslandi. Læknablaðið 1999; 85: 510-5.
- Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, Christie MJ. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. Nature 1997; 390: 611-4.
- Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. Inflamm Res 1999; 48: 1-4.
- del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. NO-aspirins: a class of new antiinflammatory and antithrombotic agents. TIPS 1999; 20: 319-23.
- Gross M, Greenberg LA, Haggard HW. The salicylates. A critical bibliographic review. New Haven: Hillhouse Press; 1948: 1-7.
- Ensor F. The willow as a remedy for acute rheumatism. Lancet 1876; 17. júní: 910.
- Stone E. An account of the success of the bark of willow in the cure of aigues. Phil Trans R Soc 1763; 53: 195-200.
- Rodnan GP, Benedek TG. The early history of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 1970; 13: 145-65.
- MacLagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. Lancet 1876; 11.mars: 383-4.
- Riess L. Ueber die innerliche Anwendung der Salicylsäure. Berl Klin Wchschr 1875; 12: 674-6 og 690-3.
- Stricker. Ueber die Resultate der Behandlung der Polyarthrits rheumatica mit Salicylsäure. Berl Klin Wchschr 1876; 13: 15-6 og 99-103.
- Sée M. Études sur l'acide salicylique et les salicylates; traitement du rhumatisme aigu et chronique de la goutte, et de diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates. Bull Acad Med (Paris) 1877; 6: 689-706.
- Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. Die Pharmazie 1949; 4: 582-4.
- Dresler H. Pharmakologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). Plügers Arch 1899; 76: 307-18.
- Witthauer K. Weitere Erfolge mit Aspirin. Therapeut Monatshefte 1900; 14: 534-5.
- Lester D, Lolli G, Greenberg LA. The fate of acetylsalicylic acid. J Pharm Exp Therap 1946; 87: 329-42.
- Collier HOJ. A pharmacological analysis of aspirin. Advances in Pharmacology and Chemotherapy 1969; 7: 333-405.
- Boardman PL, Hart FD. Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. BMJ 1967; 4: 264-8.
- Aly A. NSAID - inducerat ulcus och dess komplikationer. Nord Med 1997; 112: 195-7.
- Wøhlk A. Acetylsalicylsyre med magnesia. Archiv for Pharmaci og Chemi 1913; 20: 480.
- Wøhlk A. Acetylsalicylsyre med magnesia. Ugeskr Læger 1913; 75: 1839-40.
- Leonards JR, Levy G. Gastrointestinal blood loss from aspirin and sodium salicylate tablets in man. Clin Pharmacol Therapeut 1972; 14: 62-6.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 601-11, 617-24, 629, 1353-7.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biology 1971; 231: 232-5.
- Vane JR. The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. Drugs 1987; 33/Suppl. 1: 18-27.
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature 1972; 240: 410-1.
- Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature New Biology 1971; 231: 235-7.
- Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Nat Acad Sci 1975; 72: 2994-8.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 1976; 263: 663-5.
- Shield MJ. Novel applications of misoprostol. Pharm Ther 1995; 65: 125-47.
- Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. A diclofenac derivative without ulcerogenic properties. Eur J Pharmacol 1994; 257: 249-55.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 97-120.

34. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS* 1999; 20: 4-6.
35. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *TIPS* 1999; 20: 465-9.
36. Shiff JS, Rigas B. Aspirin for cancer. *Nature Medicine* 1999; 5: 1348-9.
37. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh J, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature Medicine* 1999; 5: 1418-23.
38. In't Veld BA, Ruitenber A, Launer LJ, Hofman A, Breteler MMB, Stricker BHC. Duration of non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of Alzheimer's disease. The Rotterdam study. *World Alzheimer Congress 2000. Abstracts On Disc* (nr. 925). Washington DC, 8.-13.7. 2000.
39. Aisen PS. Effect of prednisone treatment in AD. The sixth Stockholm/Springfield Symposium on Alzheimer's Disease. Stockholm, 4.-7.4. 2000.
40. Sérlyfjaskrá 2000. Fréttabréf lyfjanefndar ríkisins 2000; 4 (1): 20-1.
41. Information frá Läkemedelsverket 2000; 11: 85.
42. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355: 646-8.
43. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. Cyclopentenone prostaglandins - new allies in the war on inflammation. *Nature Medicine* 2000; 6: 137-8.
44. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 13 ágúst: 349-60.
45. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989, 321: 129-35.
46. Manson JAE, Stampfer MJ, Graham A, Colditz MB, Walter C, Willett MD, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521-7.
47. Patrono C. Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *TIPS* 1989; 10: 453-8.
48. Willard JE, Lange RA, Hillis LD. The use of aspirin in ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 175-81.
49. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-7.
50. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000; 31: 1240-9.
51. Oberle S, Polte T, Abate A, Podhaisky H-P, Schröder H. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells. A novel antioxidant pathway. *Circ Res* 1998; 82: 1016-20.
52. Collier HOJ, Schneider C. Nociceptive response to prostaglandins and analgesic actions of aspirin and morphine. *Nature New Biology* 1972; 236: 141-3.
53. Ferreira SH. Prostaglandin, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biology* 1972; 240: 200-3.
54. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Corrêa MA. Central and peripheral antianalgesic action of aspirin-like drugs. *Eur J Pharmacol* 1978; 53: 39-48.
55. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43.
56. Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993; 79: 270-81.
57. Hunskaar S. Similar effects of acetylsalicylic acid and morphine on immediate response to acute noxious stimulation. *Pharmacol Toxicol* 1987; 60: 167-70.
58. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993; 342: 321-4.
59. Herrero JF, Headley PM. Reversal by naloxone of the spinal antinociceptive actions of a systemically-administered NSAID. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 968-72.
60. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923-6.
61. Information frá Läkemedelsverket 1999; 10: 53-6.
62. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, deFonseca FR. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS* 2000; 21: 218-24.
63. Zygmunt PM, Julius D, Di Marzo V, Högestätt ED. Anandamide - the other side of the coin. *TIPS* 2000; 21: 43-4.
64. Jóhannesson P. Sýklalyfjafræði I. 2. útg. Reykjavík: Háskólaútgáfan; 1995: 2-3, 84-7.
65. Huang W-T, Lin M-T, Won S-J. Mechanisms and sites of pyrogenic action exerted by staphylococcal enterotoxin A in rabbits. *Neuroscience Letters* 1997; 236: 53-6.
66. Straub RH, Männel DN. How the immune system puts the brain to sleep. *Nature Medicine* 1999; 5: 877-9.
67. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Bräuer R, McDougall A, Leduc DC. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1996; 337: 591-4.
68. Mitchell JA, Saunders M, Barnes PJ, Newton R, Belvisi MG. Sodium salicylate inhibits cyclooxygenase-2 activity independently of transcription factor (nuclear factor κ B) activation: role of arachidonic acid. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 907-12.
69. Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M, Brunori PM, DiMatteo FM, Morelli A. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumor necrosis factor alpha. *Gut* 1994; 35: 909-15.
70. Appleyard CB, McCafferty D-M, Tigley AW, Swain MG, Wallace JL. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leucocyte adherence. *Am J Physiol* 1996; 270: G42-G48.
71. Badger AM, Lee JC. Advances in antiarthritic therapeutics. *Drug Discovery Today* 1997; 10: 427-35.
72. Morgan GP, Williams JG. Inflammatory mediators in the oesophagus. *Gut* 1994; 35: 297-8.
73. Möller AD. Low-dose prostacyclin. Physiological and pathophysiological implications of its effects on microvascular fluid permeability and perfusion [doctoral dissertation]. Lund: Lund University; 1999.
74. Cronstein BN, Weissmann G. Targets for antiinflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 449-62.
75. González-Alvaro I, Muñoz C, García-Vicuna R, Sabando P, Cabanas C, Sánchez-Madrid F, et al. Interference of non-steroidal antiinflammatory drugs with very late activation antigen 4/vascular cells adhesion molecule 1-mediated lymphocyte-endothelial cell adhesion. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1677-90.
76. Salvemini D, Zhi-Qiang W, Zweier JL, Samouilov A, MacArthur H, Misko TP, et al. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science* 1999; 286: 304-6.
77. Choy EHS, Scott DL. Drug treatment of rheumatic diseases. Achievements and future developments. *Drugs* 1997; 53: 337-48.
78. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Jovanovic D, Tardif G, DiBattista JA, Laslau-Coman V, et al. The effects of tenidap on canine experimental osteoarthritis: II. Study of the expression of collagenase-1 and interleukin 1 β by *in situ* hybridization. *J Rheumatol* 1998; 25: 951-8.
79. Information frá Läkemedelsverket 2000; 11: 31-4.
80. Yin M-J, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I κ B kinase- β . *Nature* 1998; 396: 77-80.