



# Acetylsalisylsyre

---

## REDAKSJONELT

### LØKKEN P

---

Acetylsalisylsyre ble syntetisert 10. august 1897 av Felix Hoffmann, en kjemiker hos Bayer. "Naturpreparater" inneholdende utgangsstoffet, salisylsyre, er imidlertid blitt brukt i årtusener mot forskjellige lidelser, i norsk folkemedisin blant annet i ekstrakter av pilbark, seljebark og mjødur.

I Norge ble det solgt 78 millioner tabletter med acetylsalisylsyre i 1996 (Norsk Medisinaldepot, personlig meddelelse), mens verdenssalget estimeres til 50 milliarder doser. Acetylsalisylsyre er opphav til og prototyp for den tallrike familien av ikke-steroid antiinflammatoriske midler.

Hver 2,5 time publiseres nå en ny vitenskapelig artikkel om acetylsalisylsyre, og dette gamle legemiddel blir stadig mer interessant og utfordrende. Blant mulige nye indikasjoner for acetylsalisylsyren og dens familie, finnes så vidt forskjellige tilstander som tykktarmskreft, Alzheimers sykdom og refluksøsofagitt.

Acetylsalisylsyrens virkninger og indikasjoner er doseavhengige: små doser (30-300 mg/døgn) er effektive mot hjerteinfarkt og hjerneslag, moderate doser (2-4 g/døgn) demper smerte og feber, og store doser (4-6 g/døgn) motvirker inflammasjon og leddhevelse ved sykdommer som reumatisk feber, gikt og reumatoid artritt.

Lavdosert acetylsalisylsyre mot blodpropp, som i de senere år er blitt hovedindikasjonområdet, gis nå daglig til 4% av den norske befolkning. Knud Landmark redegjør i dette nummer av Tidsskriftet for denne bruken (1). På de fleste andre indikasjoner er derimot bruken redusert i de siste 35-40 år. I Norge sank salget av acetylsalisylsyre i usammensatte preparater mot feber og smerte fra 72 tonn i 1978 til 9 tonn i 1996, mens det tilsvarende salg av paracetamol økte fra 0,5 til 81 tonn. Dette er ansett som en ønskelig og riktig utvikling, fordi acetylsalisylsyre kan gi mange bivirkninger, til dels alvorlige og kostbare. Blødninger fra øvre mage-tarm-kanal forårsaket av acetylsalisylsyre f. eks., koster USA over 3 milliarder kroner årlig (2). Midler som ibuprofen (eller paracetamol), bør vanligvis foretrekkes fremfor acetylsalisylsyre mot inflammasjon og smerte (3).

Sammenliknende undersøkelser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler viser sjelden klinisk viktige forskjeller i gjennomsnittseffektene. Enkeltpasienter kan imidlertid ha klar og reproducerbar preferanse for bestemte midler, både hva gjelder ønskede og uønskede effekter (4). Hvorfor det er slik vites ikke sikkert. Valg av det optimale ikke-steroid antiinflammatoriske middel for den enkelte pasient, kan derfor fortsatt ha mer karakter av kunst enn vitenskap (4).

## HVORDAN VIRKER ACETYLSALISYLSYRE?

I 1971 ble det vist at acetylsalisylsyre og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler hemmer cyklooksigenase, og derved danningen av prostaglandiner og tromboksan. I 1990-årene er det påvist to cyklooksigenaseenzymmer, med følgende postulerede egenskaper (5-7):

- COX-1 er konstitusjonelt aktivt i mange vev, inklusive mage, nyre og blodplater, og danner prostaglandiner av betydning for protektive funksjoner, så som produksjon av beskyttende slim i ventrikkelen og opprettholdelse av renal blodgjennomstrømning.
- COX-2 induseres av inflammatoriske agenser. Produkter av COX-2-aktivering bidrar til smerte og inflammatorisk repons.

Ifølge denne hypotesen virker ikke-steroide antiinflammatoriske midler analgetisk, antipyretisk og betennelsesdempende ved å hemme COX-2, mens den antitrombotiske og de fleste uønskede bivirkninger skyldes hemning av COX-1. Det utvikles nå selektive COX-2-hemmere i håp om derved å oppnå bedre sikkerhetsprofil. Om dette vil lykkes, er et åpent spørsmål. Mye tyder på at det ikke er så enkelt som forannevnte hypotese tilsier. Det er for eksempel indikasjoner på nyreskader ved langvarig selektiv COX-2-inhibisjon (5).

Lavdosert acetylsalisylsyre acetylerer og blokkerer irreversibelt COX-1 i blodplater i portasirkulasjonen, og de kjerneløse blodplatene har ikke apparat for nysyntese. I den systemiske sirkulasjon blir konsentrasjon av acetylsalisylsyre så lav at det skjer liten eller ingen blokkade. Høyere dosering av acetylsalisylsyre gir generell COX-1-hemning, og metabolitten salisylat, som er en temmelig selektiv COX-2-hemmer, bidrar til den antiinflammatoriske effekt (7).

Det er stadig sterkere holdepunkter for at acetylsalisylsyre og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler ikke bare virker ved å hemme COX-enzymene, men i varierende grad også via en rekke andre perifere og sentrale mekanismer, så som via endogene opioider, ved serotoninerge mekanismer, lipoksygenasehemning og membraneffekter (6). Den store interindividuelle variasjon i respons på disse legemidlene, beror antakelig på at de i ulik grad også virker via slike mekanismer, samt på genetiske forskjeller.

#### KOLOREKTALCANCER OG ALZHEIMERS SYKDOM

Hundreåringen og dens etterkommere overrasker stadig med nye potensielle indikasjoner. Flere undersøkelser viser at regelmessig bruk av acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan redusere risikoen for kolorektalcancer med 40-50% (8). Allerede i 1995 anså en lederskribent i New England Journal of Medicine denne effekten så veldokumentert, at han anbefalte en tablett med 325 mg acetylsalisylsyre hver annen dag til pasienter med spesiell risiko for kolorektalcancer (9). Mer spesifikke COX-2-hemmere kan vise seg mer hensiktsmessige, fordi den beskyttende effekt tilskrives COX-2-hemning (5, 8, 9).

Nyere forskning indikerer også at bruk av acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler i to eller flere år reduserer risikoen for Alzheimers sykdom med 30-60% (10). Det er tvilsomt om lavdosert acetylsalisylsyre gir denne effekt (10). Også ved denne indikasjon antas COX-2-inhibisjon å være viktigst (5). Selv om hundreåringens familie kan forebygge eller forsinke utvikling av Alzheimers sykdom, har vi lært at den også kan forårsake mange uønskede bivirkninger.

Det kreves derfor store, tidkrevende og velkontrollerte kliniske undersøkelser for å utrede relasjonen mellom ønsket effekt og de mange potensielle skadevirkninger.

*Per Løkken*

---

#### LITTERATUR:

1. Landmark K. Acetylsalisylsyre i behandlingen av kardiovaskulære og cerebrovaskulære sykdommer.

Tidsskr NorLægeforen 1997; 117: 4432-6.

2. McGoldrick MD, Bailie GR. Nonnarcotic analgesics: prevalence and estimated economic impact of toxicities. *AnnPharmacother* 1997; 31: 221-7.
3. Henry D, Lim LL-Y, Rodriguez LAG, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6.
4. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324:1716-25.
5. Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563-82.
6. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 55 (suppl 5): 13-23.
7. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase enzymes. *TrendsPharmacol Sci* 1997; 18: 30-4.
8. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-9.
9. Marcus AJ. Aspirin as a prophylaxis against colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996; 333: 656-8.
10. Stewart FW, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAIDs use. *Neurology* 1997; 48: 626-32.

---

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no