

# Pajukoorekstraktist aspiriinini. Aastatuhandete vältel kasutatud ravimi ajalugu

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Andmed pajukoore ja -lehtede kasutamise kohta ravimina pärinevad juba 1500. aastast enne Kristust (eKr). Vana-Egiptuse ürikus „Ebers papyrus“ leidub andmeid 160 ravimtaime kohta, nende hulgas on pajukoor märgitud valuvaigistina (1). Paju (*Salix*) perekonda kuulub maailmas ligi 300 liiki ja nad on laialt levinud. On teada, et arstiteaduse isa Hippokrates (460–377 eKr) kasutas pajukooreleotist põletiku vähendajana ning soovitas seda sünnitusvalude leevendamiseks (2). Järgnevatel sajanditel kasutasid arstid laialdaselt pajukoorekstrakti palaviku alandamiseks, luu- ja liigesevalude, migreeni ning düsmenorröa korral.

Esimese tänapäeva mõistes uurimuse pajukoorekstrakti raviomadustest tegi inglise pastor Edward Stone 1758. aastal. Ta manustas paju *Salix alba* koore ekstrakti iga 4 tunni järel 50 palavikuga haigele ning kirjeldas sellise raviviisi tõhusat palavikku vähendavat toimet. Uurimuse avaldas Londoni Kuninglik Ühing 1763. aastal. Pajukoorest leiduva raviva toimeaine eraldasid 1824. aastal Itaalia farmatseudid Francesco Fontana ja Bartolemeo Rigatelli, andes sellele nimetuse „väga mõru antipüreetiline sool“ (4). Sama kordas 1828. aastal saksa keemik Johann Buchner, kes nimetas pajukoorest eraldatud kollased mõrumaitselised kristallid salitsiiniks, ilmselt pajupuu ladinakeelse nime *Salix* järgi (1).

Esimese kliinilise uurimuse salitsiini toime kohta tegi 1876. aastal Thomas MacLagan, kes manustas 8-le reumaatilise palavikuga haigele salitsiini iga 3 tunni järel ning kirjeldas selle tõhusat palavikku alandavat ja põletikuvastast toimet.

Vaatamata heale palavikku vähendavale toimele ei leidnud salitsiini laialdasemat kasutamist, sest see põhjustas raskeid seedetraktivaevusi (1).

Aastal 1838 eraldas itaalia keemik Raffaele Piria salitsiini salitsüülhappe ja tegi kindlaks selle struktuurvalemi. Tema õpilane Cesare Bertagnini kirjeldas 1855. aastal detailselt salitsüülhappe üledoosist (6 grammi 2 päeva jooksul) põhjustatud sündroomi – tinnitust (2, 4). Saksa keemik Hermann Kolbe sünteesis 1859. aastal salitsüülhappe ja kirjeldas selle keemilisi omadusi. Salitsüülhapet hakati tööstuslikult tooma 1874. aastal Friedrich von Heydeni asutatud tehases. Ta patenteeris salitsüülhappe tootmise tehnoloogia ning hakkas salitsüülhapet ja selle sooli müüma pajukoorekstraktist odavamana hinnaga (2).

Salitsülaatide odavam hind soosis nende laialdasemat kasutamist. Saksa arst Franz Sticker kirjeldas 1876. aastal naatriumsalitsülaadi tõhusat toimet ägeda reuma korral, samuti selle palavikku vähendavat ning valu vaigistavat toimet (2). Järgnevatel aastatel avaldasid paljud Euroopa autorid rohkesti uurimusi salitsülaatide soodsa toime kohta põletiku, palaviku ja valu korral. Samas ilmnes ka, et salitsülaadid ei ole tõhusad süfiliitilise artriidi ning periostiidi korral. Kirjeldati ka naatriumsalitsülaadi tõsiseid kõrvaltoimeid: iiveldust, mao ärritusnähtusid, tinnitust (5).

Friedrich Bayeri ja William Weiscotti 1863. aastal algselt värvide tootmiseks asutatud firma Bayeri Laboratooriumid otsustas oma 1888. aastal asutatud farmatseutilises üksuses välja töötada palavikku

vähendava, põletiku- ja valuvas- tase toimega salitsüülhappe derivaadi, mis oleks patsientidele paremini talutav. Üksuse juht Arthur Eichengrün andis selle ülesande noorele keemikule Felix Hoffmannile. Legendi kohaselt soovis Hoffmann aidata oma isa, kes põdes raskekujulist arthroosi ja ei talunud salitsülaate, ning see innustas teda välja töötama isale sobivat ravimit. Hoffmann eraldas laialt levinud taimest *Spiraea ulmaria* (nüüd nimetatud *Filipendula ulmaria*, eesti keeles angervaks) lehtedest salitsüülhappe ja seda atsetüülides sünteesis atsetüülsalitsüülhappe. Ühendile kui ravimile 1899. aasta jaanuaris antud nimi „aspiriin“ tuletati, kasutades tähti sõnadest „atsetüül“ ja „Spiraea“ (6). Aspiriini sünnipäevaks peetakse ametlikult 10. augustit 1897 (1, 2, 6, 7). Pärast kliiniliste katsetuste edukat läbimist registreeriti aspiriin ravimina Saksamaal 1. veebruaril 1899. USAs patenteeriti aspiriin 1900. aastal.

Nagu mitmete teiste oluliste avastuste puhul vaieldi ka aspiriini puhul selle üle, kellele kuulub selle avastamise au. Nüüdseks on tunnustatud seisukoht, et atsetüülsalitsüülhappe sünteesis Felix Hoffmann, keda juhendas Arthur Eichengrün ja kes katsetas ravimi toimet ka seda ise enesele manustades (7). Eichengrüni teeneid aspiriini sünteesimisel ei tahetud algul Saksamaal tunnustada ilmselt tema juudi päritolu tõttu. Teada on, et Hitleri võimuloleku ajal ta arreteeriti ja ta pidi viibima mõned aastad kontsentratsioonilaagris (7, 8).

Kohe pärast turule tulekut muutus aspiriin üheks sagedamini kasutatavaks ravimiks. Aspiriini

osutus tõhusaks väheste kõrvaltoimetega ravimiks gripisümpotomite leevendamisel 1918. aastal puhkenud gripipandeemia ajal. See pandeemia nõudis kogu maailmas 50 miljonit inimelu, enam kui just lõppenud I maailmasõda. Järgnevatel aastatel sai aspiriini üks enim müüdud ravimeid, sellest kirjutasid oma teostes mitmed tolleaegsed populaarsed kirjanikud (Franz Kafka, Thomas Mann, Gabriel García Márquez jt). Aspiriini registreeriti 1950. aastal Guinnessi rekordite raamatus kui enim müüdud valuvaigisti. Paradoksaalselt ei olnud ka 70 aastat pärast selle kasutuselevõttu ravimi täpne toimemehhanism selge. Ajaleht New York Times iseloomustas 1966. aastal aspiriini kui suurepäraselt ravimit, mille toimest keegi aru ei saa (2).

Eelmise sajandi viiekümnendatel kuuekümnendatel aastatel hakkas aspiriini populaarsus tasapisi vähenema. Sünteesiti uued põletiku- ja valuvastased ravimid parasetamool (1956. a) ja ibuprofeen (1962. a), mille seedetakti ärritav ja gastriiti põhjustav toime oli vähem väljendunud kui aspiriinil (1).

Aspiriini põletikuvastase toime mehhanismi kirjeldas esimesena inglise teadlane John Vane. 1971. aastal ajakirjas Nature New Biology avaldatud artiklis selgitas ta, et aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete põletikuvastane toime põhineb nende võimel pidurdada prostaglandiinide sünteesi. Rootsi biokeemik Bengt Samuelsson kirjeldas 1975. aastal rakumembraanides leiduva arahhidoonhappe oksüdatsioonil tekkivat prostanooidi tromboksaan A<sub>2</sub>, millel on veresooni ahendav ja trombotsüütide agregatsiooni soodustav toime. Aspiriini pärsib tromboksaan A<sub>2</sub> toime (2, 9). Hilisemates uuringutes selgitati tsüklooksügenaasi ja selle kahe isovormi COX-1 ning COX-2 osa tromboksaan A<sub>2</sub> sünteesil ning aspiriini võime blokeerida tsüklooksügenaaside toimet (9). Ligi 80 aastat pärast aspiriini laialdast kasutusele võtmist õnnestus teadlastel lõpuks selgitada aspiriini põletiku-

vastane ja trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime, mis põhineb ravimi võimel blokeerida tsüklooksügenaaside toimet ja sellega pärssida prostaglandiinide ning tromboksaan A<sub>2</sub> sünteesi (2, 9, 10). Ilmnes, et aspiriini väikestes annustes (vähem kui 160 mg) blokeerib COX-1 toime ja sellega pärsib efektiivselt trombotsüütide agregatsiooni, samas oluliselt mõjutamata prostaglandiinide sünteesi (11). Teedrajavate avastuste eest prostaglandiinide uurimisel pälvisid Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson ja John R. Vane 1982. aastal Nobeli preemia füsioloogia ja meditsiini alal.

Juba 1940. aastatel panid arstid tähele, et aspiriiniga ravitudutel esinevad sagedamini verejooksud, näiteks tonsillektoomia järel. Eeldati, et aspiriinil on tromboosivastane toime. Los Angelese arst Lawrence Craven avaldas 1953. aastal ravi tulemused 8000 ülekaalulise ja väheliikva eluviisiga patsiendi kohta, kes olid regulaarselt kasutanud aspiriini. Ühelgi neist ei ilmnunud mitmete aastate pikkuse jälgimisperioodi vältel ei müokardiinfarkti ega insulti (5). Graveni andmed olid avaldatud vähese levikuga ajakirjades ja need jäid tähelepanuta. Laialdasemalt hakati aspiriini toimet kardiovaskulaarsete häirete ennetamisele uurima pärast 1970. aastat. Metaanalüüsi kuue sel teemal tehtud uuringu tulemuste kohta esitas 1980. aastal Richard Peto. Kokku üle 10 000 müokardiinfarkti põdenud haige ravitulemuste analüüsil ilmnnes, et infarkti järel aspiriiniga ravitute seas oli kordusinfarkti risk 21% võrra väiksem (12). Analoogseid tulemusi saadi ka paljudes järgnevates uuringutes. USA Ravimi- ja Toiduamet soovitas 1985. aastal kasutada aspiriini nii müokardiinfarkti raviks kui ka selle teiseseks ennetuseks (2).

Aspiriini soodsat toimet insuldi ennetuseks aju transitoorse isheemiaga haigetel kirjeldati esimesena 1978. aastal Kanadas tehtud uuringus (13). Hilisemates, Rootsis ja Taanis tehtud uuringutes näidati,

et aspiriin on ka väikeses annuses (75 ja 30 mg) mõjus ajuinsuldi sekundaarses ennetuses (14, 15). USA Ravimi- ja Toiduamet soovitas 1980. aastal aspiriini isheemilise insuldiga haigete raviks.

Tänapäeval üldtunnustatud arusaama kohaselt on väikeses annuses aspiriin tõhus ja soovitatud ravim kardiovaskulaarsete häirete sekundaarseks ennetuseks nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis teiste antiagregantide või ka anti-koagulantidega (16). Aspiriini efektiivsuse kohta kardiovaskulaarsete häirete primaarseks ennetuseks on kirjanduses vastukäivad andmed. Eelmisel aastal avaldatud metaanalüüsi kohaselt, mis põhines 13 juhuslikustatud uuringu andmetel, mis hõlmasid kokku 164 225 osavõtjat, vähendab aspiriini kasutamine primaarseks kardiovaskulaarsete häirete preventsiiooniks nende häirete riski, kuid suurendab oluliselt veritsuse riski (17). Ka mitmetes järgnevates uuringutes on selgunud, et aspiriini kasutamisel kardiovaskulaarsete häirete (südameinfarkt, ebastabiilne stenokardia, aju transitoorne isheemia) primaarses ennetuses ei ületa aspiriini soodus toime raviga kaasnevate veritsuste riski (18, 19, 20). Enam tunnustust on leidnud seisukoht, et kardiovaskulaarsete häirete primaarseks ennetuseks tuleks ravi aspiriiniga alustada isikutel, kel on suur kardiovaskulaarne risk ja kes on nooremad kui 70 aastat (19). Isikutel, kel on juba alustatud aspiriinravi esmase ennetuse eesmärgil, ei tuleks seda katkestada (21). Järjest enam soovitatakse kardiovaskulaarsete häirete esmaseks ennetuseks statiine (18, 20).

Kokkuvõtlikult on aspiriin universaalse toimega ravim, millel on põletiku- ja valuvastane toime ning mis toimib väikestes annustes tõhusalt antiagregandina. Rohkelt on andmeid ka aspiriini kemopreventiivsest toimest pahaloomuliste kasvaja korral. Saksamaal tehtud äsja avaldatud uuringus on järeldatud, et aspiriin annuses 100 mg

on oma tsüklooksügenaasi pärssiva toime pärast efektiivne tuumori kasvu pidurdav aine, eriti soole- tuumorite korral (22). Järgnevad uuringud peavad selgitama aspiriini määramise otstarbekust pahaloomuliste kasvajaete ennetuses ja ravis.

## KIRJANDUS

1. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017;177:674–83.
2. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vasc Pharmacol* 2019;113:1–8.
3. Rosendaal FR, Reitsma PH. 5000 years old and still going strong. *J Thrombosis Haemostasis* 2014;12:1763.
4. Marson P, Pasero G. The Italian contributions to the history of salicylates. *Reumatismo* 2006;58:66–75.
5. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34:179–86.
6. Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist* 1999;43:502–7.
7. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321:1591–4.
8. Lichterman BL. Aspirin: the story of wonder drug. *BMJ* 2004;329:1408.
9. Paul BZ, Jin J, Kunapuli SP. Molecular mechanism of thromboxane A<sub>2</sub>-induced platelet aggregation. Essential role for p2t(ac) and alpha(2a) receptors. *J Biol Chem* 1999;41:29108–14.
10. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986–1000.
11. Godley RW, Hernandez-Vila E. Aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Tex Heart Inst J* 2016;43:318–9.
12. Peto R. Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1980;315:1172–3.
13. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyridazine in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53–9.
14. The Salt Cooperative Study. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:145–9.
15. The Dutch Trial Study Group. Comparison of two doses of aspirin (30mg vs 285 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *New Engl J Med* 1991;325:1261–6.
16. Byrne RA, Collieran R. Aspirin for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Lancet* 2020;395:1462–3.
17. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–87.
18. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *New Engl J Med* 2018;379:1572–4.
19. Gitin A, Pfeffer MA, DeMets DL, Hennekens CH. Aspirin in primary prevention: needs individual clinical judgments. *Am J Med* 2020;133:774–6.
20. Strandberg T. Asetüülisaliicylihapo ja valtimotautien ehkäisy terveillä. *Duodecim* 2019;135:707–9.
21. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183–92.
22. Rohwer N, Kühl AA, Ostermann AI, et al. Effects of chronic low-dose aspirin treatment on tumor prevention in three mouse models of intestinal tumorigenesis. *Cancer Med* 2020;9:2535–50.