

# SELEKTIVA HÄMMARE AV CYKLOOXYGENAS-2

Nya medel mot smärta och inflammation

**Perifert verkande smärtstillande medel anses ha effekt genom blockad av enzymet cyklooxygenas, vilket leder till att biosyntesen av både prostaglandiner och tromboxaner hämmas. Nyligen upptäcktes att det finns två enzymer som kan bilda prostaglandiner: cyklooxygenas (COX)-1 och COX-2. Medan COX-1 är ständigt uttryckt i många vävnader kan COX-2 induceras vid inflammation. Nya rön med s k knockout-möss har lett till att den didaktiska indelningen i »goda» (COX-1) och »onda» (COX-2) cyklooxygenaser redan kan vara inaktuell.**

**NSAID-preparat med selektivitet för COX-2 kan visa sig bli potenta, smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel utan besvärande biverkningar, men tillräckliga kliniska data saknas fortfarande.**

Våra vanliga smärtstillande medel betecknas ofta med akronymen NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs). Omvandlingen av arakidonsyra till prostaglandiner katalyseras av enzymet cyklooxygenas (COX). Detta finns i två former, COX-1 och COX-2. Viktiga läkemedel i denna grupp är bl a acetylsalicylsyra, ibuprofen, naproxen och diklofenak. Paracetamol tycks ha en annan verkningsmekanism, saknar antiinflammatorisk effekt och tillhör inte gruppen.

## Nya kunskaper om smärtstillande medel och prostaglandiner

NSAID har givit viktig kunskap om prostaglandinsystemet. Omvänt har kunskapen om prostaglandinerna lett till nya indikationer för NSAID. Prostaglandiner påverkar såväl feber, smärta och inflammation som apoptos och mitogenes [1-3]. Prostaglandiner modulerar effekten av hormoner och transmittorsubstanser dels på renalt blodflöde, dels på salt- och vattenbalansen i njurarna.

NSAID används idag inte bara mot många av vardagens triviala sjukdomar med feber, smärta och inflammation. Det äldsta av medlen, acetylsalicylsyra, används som sekundärprofylax mot inte bara hjärtinfarkt och cerebral insult utan även instabil angina pectoris. Epidemiologiska studier visar dessutom att långvarig medicinering med acetylsalicylsyra halverar risken för koloncancer. Andra NSAID-substanser är verksamma mot akut njurstensanfall, gallstensanfall, dysmenoré, postoperativ smärta och familjär kolonpolypos.

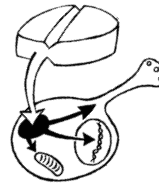
En lång rad NSAID-preparat registrerades under 1970- och 1980-talen. Många gånger var förhoppningen att finna effektiva läkemedel med färre biverkningar, men tyvärr var typiska prostaglandinhämmningsrelaterade biverkningar svåra att undvika. Det är välkänt att NSAID hos vissa patienter kan ge upphov till både gastrointestinala blödningar och försämrad njurfunktion. En rad upptäckter under 1990-talet ger dock hopp om att finna bättre läkemedel.

## Cyklooxygenas-1

Omvandlingen av arakidonsyra (20:4) till prostaglandiner och tromboxan kartlades för 20-30 år sedan, inte minst tack vare banbrytande svenska insatser. Biosyntesen av prostaglandin och tromboxan framgår av Figur 1. Det hastighetsreglerande steget i prostaglandinbildningen i många celler är inte tillgången på cyklooxygenas utan frisättningen av arakidonsyra från fosfolipider. Arakidonsyra frisätts av fosfolipaser vid cellskada eller vid stimulering av vissa cellreceptorer.

Vane föreslog 1971 att NSAID verkar genom att hämma prostaglandinbildning. Därmed blev prostaglandiner av medicinskt intresse, och de tre främsta forskarna inom området – Bergström, Samuelsson och Vane – belönades 1982 med Nobelpriset.

COX-1 är ett hemoprotein (ca 72 kDa) som förekommer i det endoplasmatiska retiklet. COX-1 finns i magsäckens slemhinna, i njurens märke och bark, i blodplättar, livmoder, sädesblåsor, ja i snart sagt alla celler. Enzymet transkriberas av 2,8 kb mRNA. Det har



**SERIE**

**Läkemedelsmekanismer**

klonats och består av 576 aminosyror efter avspjälkning av en signalpeptid. Röntgenkristallografi visar att COX-1 består av två likadana peptidkedjor. Varje polypeptid innehåller en hydrofob kanal som tycks vara enzymets aktiva centrum. Här binds arakidonsyra eller NSAID.

Arakidonsyra binds så att kol-13 kommer nära en viktig aminosyra (tyrosin), belägen inte långt ifrån enzymets hemgrupp. Denna Tyr 385 anses initiera det första steget i den komplexa bildningen av prostaglandiner, nämligen abstraktion av en väteatom från kol-13. Läkemedel kan hämma prostaglandinbildning på olika sätt. Acetylsalicylsyra reagerar kemiskt med Ser530 i substratkanalen. Aminosyran acetyleras och därvid hindras arakidonsyra att nå enzymets aktiva centrum. Hämmningen är irreversibel. Andra NSAID-preparat binder sig reversibelt och kompetitivt (ibuprofen, naproxen, 6-MNA [aktiv metabolit till nabumeton]) eller irreversibelt och kompetitivt (diklofenak, indometacin) till kanalen och blockerar den för arakidonsyra.

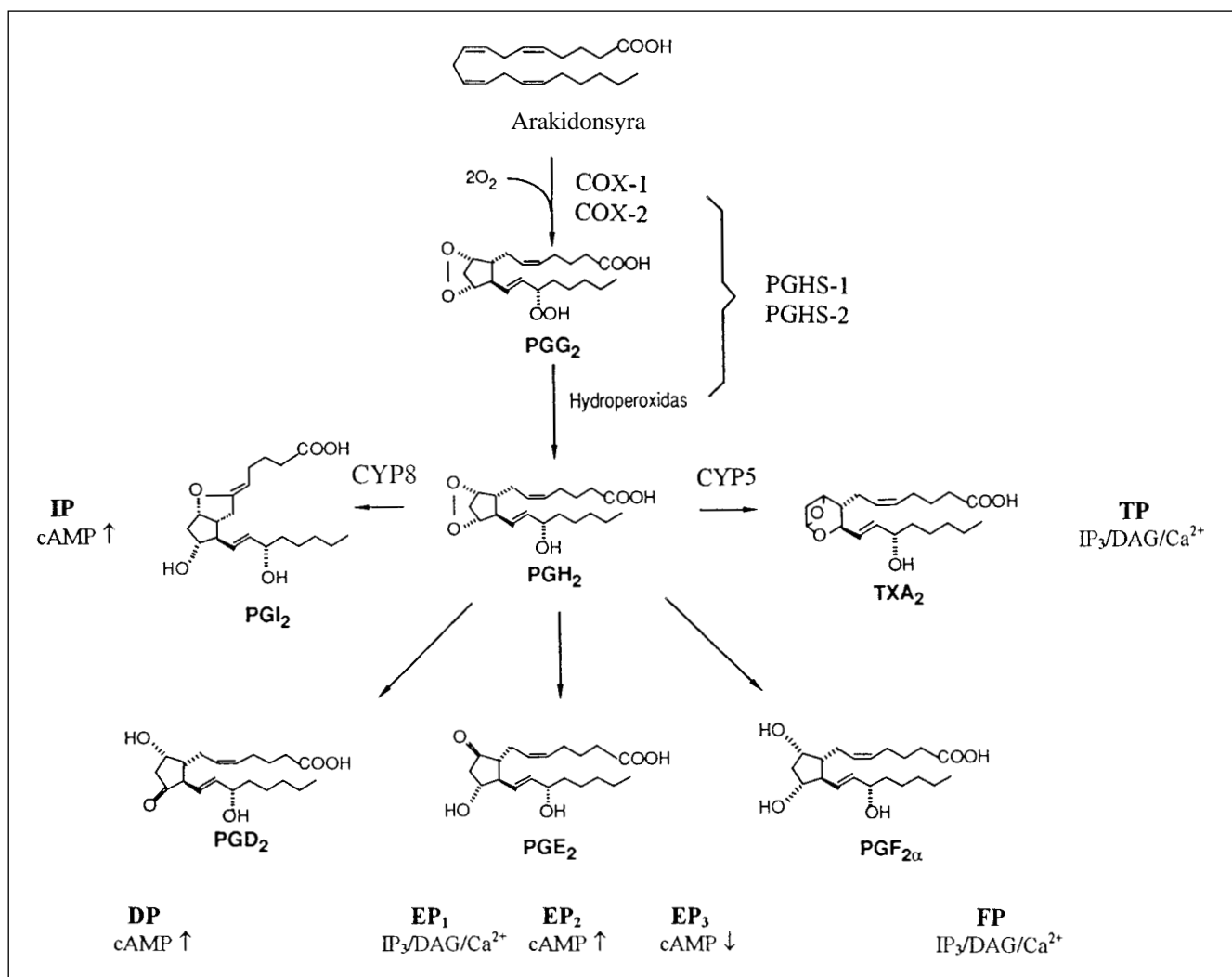
## Cyklooxygenas-2

Flera forskargrupper upptäckte ytterligare ett prostaglandinbildande enzym, COX-2, under de första åren av 1990-talet [1]. En grupp studerade hur behandling av celler med forbolestrar leder till aktivering av olika gener. En av dessa gener visades koda för ett cyklooxygenasliknande enzym. Samtidigt upptäcktes ett nytt mRNA för cyklooxygenas i råttovarier. Det nya enzymet transkriberades av 4,0-4,5 kb

## Författare

ERNST OLIW

leg läkare, professor, avdelningen för biokemisk farmakologi, institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Uppsala universitet.



**Figur 1.** Schema över bildning av prostaglandin och tromboxan från arakidonsyra och prostanoidreceptorer. I första steget omvandlas arakidonsyra av cyklooxygenas (COX) till PGG<sub>2</sub>, som i sin tur reduceras enzymatiskt till PGH<sub>2</sub> av hydroperoxidase. De två enzymaktiviteterna, cyklooxygenas och hydroperoxidase, finns i ett protein och kallas gemensamt för PGH-syntas (PGHS).

COX-1 (och PGHS-1) är det konstitutiva enzymet, medan COX-2 (och PGHS-2) är det inducerbara, inflammatoriska enzymet. PGH<sub>2</sub> kan omvandlas antingen till prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) eller F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), av prostacyklinsyntas (CYP8) till prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) eller av tromboxansyntas (CYP5) till tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

Benämningen på prostanoidreceptorer (P) för de olika föreningarna framgår av figuren (PGD<sub>2</sub> verkar på DP-receptorn etc) liksom effekt av receptorstimulering på viktiga intracellulära budbärare (adenylylcyklas och cAMP eller på frisättning av inositoltrifosfat (IP<sub>3</sub>)/diacylglycerol (DAG)/Ca<sup>2+</sup>).

mRNA. Slutligen fann Needleman och medarbetare att cyklooxygenasaktivitet induceras i fibroblaster av inflammatoriska stimuli, och att dexametason oväntat hämmade induktionen.

Inom läkemedelsindustrin utvärde-

rades samtidigt nya substanser med antiinflammatorisk verkan och med få gastrointestinala biverkningar. En del av dessa substanser skulle senare visa sig ha selektivitet för COX-2. Härifrån har utvecklingen gått snabbt; världsmarknaden för läkemedel som selektivt hämmar COX-2 uppskattas till 30 miljarder kronor [4].

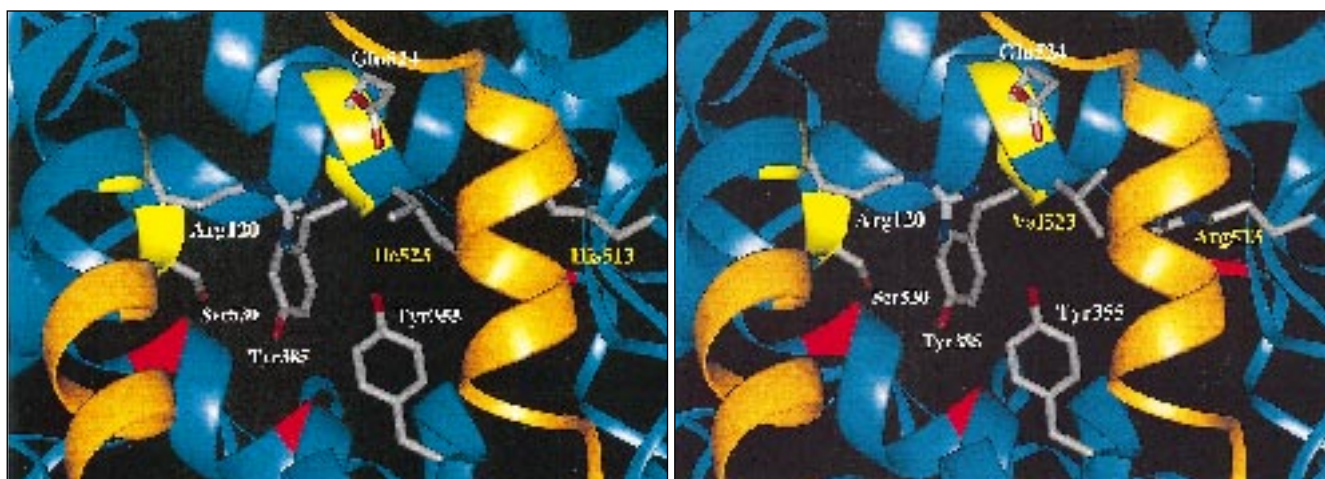
Det nya enzymet, COX-2, har klonats och dess tredimensionella struktur (Figur 2) har nyligen bestämts av tre olika läkemedelsföretag [4]. COX-2 har många likheter med COX-1. Röntgenkristallografi visar att COX-1 och COX-2 är likstora. De två enzymernas peptidkedjor sammanfaller nästan exakt i rymden, trots att COX-1 och COX-2 bara har ca 60 procents aminosyraidentitet. Den tredimensionella strukturen är alltså välbevarad och de båda enzymerna tycks därför ha ett gemensamt ursprung. Den katalytiskt viktiga aminosyran Tyr385 i COX-1 är konserverad i COX-2 (Figur 2), liksom de aminosyror som är viktiga för hämning med acetylsalicylsyra (Ser530) och för bindning av andra NSAID till substratkanalen (Arg120). Enzymerna har också likartade kinetiska egenskaper, men det

tycks som om aktivt centrum hos COX-2 är mer flexibelt än hos COX-1.

### Skillnader

Det finns trots allt flera viktiga skillnader mellan COX-1 och COX-2. Farmakologiskt intressant är att aktivt centrum hos COX-1 och COX-2 inte är exakt lika, utan innehåller en del olika aminosyror. Röntgenkristallografisk kartläggning av dessa skillnader bör underlätta för läkemedelskemisterna att finna selektiva hämmare. En annan skillnad är att COX-2 omsätts snabbt i celler och är mer instabilt än COX-1. COX-2 aktiveras av lägre koncentration av hydroperoxider än COX-1. COX-2 vägleds av en annan signalpeptid än COX-1 och har en unik aminosyrakasatt nära C-terminalen.

Regleringen av de två generna är olika, även om organisationen i exoner och introner visar stora likheter. Genen för COX-1 (22 kbp) finns på människans nionde kromosom, och dess promotorregion visar att den är en typisk »house-keeping»-gen. Genen för COX-2 är betydligt mindre (8 kbp) och finns på kromosom 1. Promotorregionen till genen för COX-2 innehåller bl a en TATA-box



**Figur 2.** Modell av aktiva centra för cyklooxygenas-1 och cyklooxygenas-2. Röntgenkristallografi visar att de katalytiskt och farmakologiskt viktiga aminosyrorna Tyr285 (initierar det första steget i prostaglandinbildning), Ser530 (acetyleras av acetylsalicylsyra) och Arg120 (binder många NSAID) är bevarade i båda enzymerna. En viktig skillnad i enzymernas aktiva centra är att Ile523 hos COX-1 (bilden till vänster) motsvaras av Val523 hos COX-2 (bilden till höger). Bilderna har ställts till förfogande av Kjell-Åke Nilsson, Boehringer Ingelheim.

och flera andra regulatoriska element som saknas hos promotoregionen hos COX-1. COX-2 finns normalt bara uttryckt i ett fåtal vävnader (bl a i centrala nervsystemet, macula densa, testis), men kan induceras i många olika celler av proinflammatoriska cytokiner, t ex interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumörnekrosfaktor, lipopolysackarider eller forbolestrar. Induktionen av COX-2 kan hämmas av glukokortikosteroider och vissa antiinflammatoriska cytokiner (IL-10, IL-4).

Man skulle, förenklat, kunna säga att COX-1 är det goda enzymet, involverat i olika organfunktioner, medan COX-2 är det onda enzymet som induceras vid inflammation.

### COX-2 och smärta, feber, inflammation

Vid akut cellskada frisätts arakidonsyra, och prostaglandiner bildas av COX-1 som finns konstitutivt i cellerna. Cellskadan leder till att COX-2 induceras, och efter ett par timmar finner man COX-2 i den inflammerade vävnaden. Experiment med selektiva hämmare av COX-2 i olika inflammatoriska modeller visar god smärtlindrande och antiinflammatorisk effekt hos försöksdjur [5].

En selektiv COX-2 hämmare (celecoxib) i fas II-studier rapporterades nyligen både minska symtom vid smärttillstånd (osteoartrit, reumatoid artrit) och vara febernedsättande [6]. Av stort intresse är att COX-2 finns såväl i ryggmärgens bakhorn som i andra delar av CNS samt att prostanoideceptorer har påvisats. Frågan om NSAID-preparaten också kan påverka smärttransmissionen i ryggmärg och CNS har åter blivit aktuell.

### COX-2 och reumatoid artrit

Patienter med reumatoid artrit har immunreaktivt cyklooxygenas i synovian. Synovian innehåller både COX-1 och COX-2 [7]. IL-1 $\beta$  stimulerar bildning av COX-2, medan behandling med

dexametason blockerar biosyntesen av enzymet. Ännu är det dock för tidigt att kunna särskilja hur viktiga de två cyklooxygenaserna är för symtom vid reumatoid artrit. Många av dagens NSAID-preparat hämmar sannolikt båda enzymerna fullständigt vid klinisk dosering.

### COX-2 och koloncancer

Epidemiologiska data visar att ett tjuugoårigt och nästan dagligt bruk av acetylsalicylsyra kan minska risken för att utveckla koloncancer med 50 procent. Mekanismen är okänd. Man har funnit att COX-2 saknas i normal tarmvävnad, men uttrycks i 90 procent av maligna kolontumörer. Det är okänt om detta är en följd av tumörvandlingen eller en bidragande orsak till den. COX-2 finns i membranet runt cellkärnan och antas därför kunna påverka cellkärnans funktion.

Intestinala celler genomgår normalt programmerad celldöd (apoptos) efter tre till fyra dygn.

Experimentella studier av DuBois och medarbetare visar att om COX-2 uttrycks i celler från tarmslemhinnan blir dessa refraktära mot apoptos [8]. Intressant är att denna effekt motverkas av

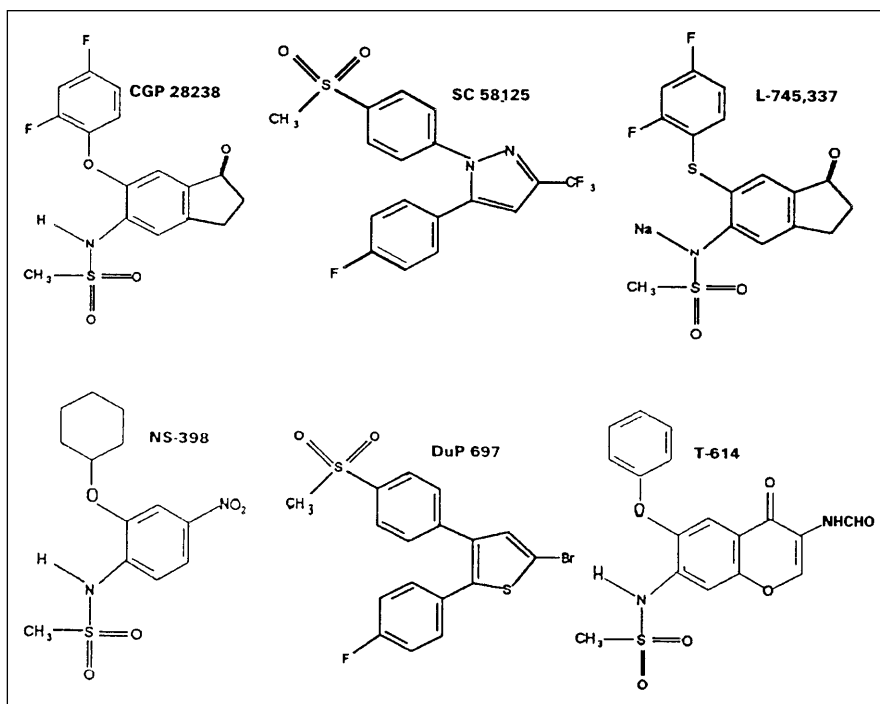
sulindak (som hämmar både COX-1 och COX-2). Resultaten tyder på att COX-2 kan påverka differentiering av tarmceller in vitro. Hypotesen är att acetylsalicylsyra och sulindak verkar genom att bibehålla tarmepitelets förmåga att undergå apoptos.

### Selektiva och oselectiva hämmare

Den för oss viktigaste skillnaden mellan COX-1 och COX-2 är de farmakologiska olikheterna. De flesta NSAID-preparat antingen hämmar COX-1 i lägre koncentrationer än COX-2 eller är ekvipotenta (Tabell I). Förmodligen bör det föreligga en ganska stor skillnad mellan hämning av COX-1 och COX-2 för att man skall kunna

**Tabell I.** Hämning av COX-1 och COX-2 med NSAID och selektiva cyklooxygenashämmare in vitro [13]. Resultaten kan påverkas av val av försöksbetingelser (t ex den tid läkemedlen preinkuberas med enzymerna, koncentrationen av arakidonsyra, tidsförlopp, enzymernas stabilitet, proteinkoncentration, val av analysmetoder etc). 6-MNA är den aktiva metaboliten av nabumeton. Nimesulid och NS-398 är selektiva hämmare av COX-2 under utveckling, medan valerylsalicylsyra är mer selektiv för COX-1 än acetylsalicylsyra.

Hämmare	IC <sub>50</sub> eller K <sub>i</sub> (μmol/l)	
	COX-1 (sädesblåsa)	COX-2 (kotyledonplacenta)
Acetylsalicylsyra	750	1 250
Diklofenak	0,06	0,22
Ibuprofen	9	9
Indometacin	0,1	6
6-MNA	21	19
Nimesulid	22	0,03
NS-398	220	0,15
Valerylsalicylsyra	800	15 000



**Figur 3.** Substanser under utveckling med selektiv hämning av cyklooxygenas-2. Många av substanserna visar lovande egenskaper vid djurförsök, men uppgifter om studier på människa i fas 2 är ännu mycket knapphändiga. CPG 28238 utvecklas av Ciba-Geigy, SC 58,125 av Searle, L-745,337 av Merck-Frosst, NS-398 av Taisho, DuP 697 av Dupont och T-614 av Toyama. Endast T-614 och en analog till SC 58,125 (SC 58,635 eller celecoxib) uppges ha nått fas 2 [6, 14].

tala om selektivitet av praktisk klinisk betydelse för t ex biverkningar.

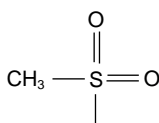
Litteraturen innehåller redan många studier av effekten av olika NSAID på COX-1 och COX-2. Data har erhållits under mycket varierande experimentella betingelser, bl a i studier av preparatens effekt på rena eller rekombinanta enzymer, försök med COX-1 och COX-2 i cellkulturer eller i blodceller ex vivo [9]. Det är därför inte förvånande att undersökningarna visar stora variationer även för samma läkemedel. Kliniska studier krävs för att få farmakologiskt relevanta data över såväl hämning av COX-1/COX-2 som effekter och biverkningar vid olika sjukdomstillstånd.

I Tabell I visas resultaten av en studie av några vanliga NSAID- och forskningssubstanser på renat COX-1 från sädesblåsa från får och renat COX-2 från kotyledonplacenta. Acetylsalicylsyra var en mer potent hämmare av COX-1 än COX-2 på dessa fårenzymer in vitro. Hos människa är hämningen av COX-1 och COX-2 av acetylsalicylsyra dosberoende. I lågdos vid sekundärprofylax mot kardiovaskulär sjukdom är acetylsalicylsyra en selektiv hämmare av COX-1 i blodplättar.

I början av 1990-talet beskrevs lovande läkemedelssubstanser som gav en låg frekvens gastrointestinala biverkningar hos försöksdjur. Hit hör DuP 697, NS-398 samt två läkemedel som är registrerade i Sverige, nämligen nabumeton och meloxicam.

Olika undersökningar av nabumeton och meloxicam på COX-1 och COX-2 har inte oväntat också givit varierande resultat. Det bör därför understrykas att kliniska studier och erfarenheter av verkningar och biverkningar av nabumeton och meloxicam bör väga betydligt tyngre än rapporter om selektiva effekter på COX-2 i olika testsystem.

En rad substanser med 300–1 000 gångers selektivitet för COX-2 är under utveckling (Figur 3). Kliniska prövningar med dessa medel kommer förmodligen att klart visa om selektiva COX-2-hämmare kommer att uppfylla förhoppningarna om terapeutisk effekt med färre biverkningar även på människa. Strukturellt är flera medel avpassade för substratfickan för COX-2. Många selektiva hämmare har en tricyklisk struktur (t ex SC 58,125 och DuP 697 i Figur 3) och alla har den funktionella gruppen



som förmodligen binder hämmaren i enzymets aktiva centrum.

### Biverkningar av NSAID

En viktig fråga är om selektiva COX-2-hämmare verkligen kommer att ge färre biverkningar. Mycket talar för att

så blir fallet, men helt utan vissa, för NSAID typiska biverkningar blir de förmodligen inte. COX-2 finns i CNS, induceras i ovarier vid ovulation samt i uterus vid graviditetens slutskede. Vi kan förvänta oss att selektiva COX-2-hämmare, precis som oselectiva cyklooxygenashämmare, måste användas med försiktighet i tredje trimestern.

Epidemiologiska data visar att ett regelbundet intag av NSAID i vissa åldersgrupper är förenat med en ökad risk för gastrointestinala blödningar och besvär. Hos friska försökspersoner kan NSAID i enstaka doser ge upphov till ökad frekvens av gastrointestinal blödning, ofta utan klinisk betydelse. Experimentella data på råttor visade tidigt att prostaglandiner har en skyddande effekt på magslemhinnan. Kombination av NSAID med en prostaglandinanalogue, misoprostol, kan leda till lägre frekvens av gastrointestinala besvär. När selektiva hämmare av COX-2 undersöks på försöksdjur och människa visar de en lägre frekvens gastrointestinala lesioner än vissa NSAID.

NSAID kan leda till en kraftigt försämrad njurfunktion hos patienter med hypovolemi, hjärtkompensation eller njursjukdomar. PGE<sub>2</sub> bildas av COX-1 i njurmärgen. Dessutom bildas PGE<sub>2</sub> och PGI<sub>2</sub> i njurkärlets väggar. Njurens prostaglandiner tycks motverka den renala vasokonstriktion som framkallas vid aktivering av renin-angiotensinsystemet. COX-2 har påvisats i macula densa, men dess funktion är ännu okänd. Enligt tillgängliga uppgifter tycks det som om selektiva COX-2-hämmare kan förväntas ge färre renala biverkningar, men tillräcklig klinisk erfarenhet saknas.

### »Knockout»-möss

Gendisruption, s k knockout, visar ofta påtagligt vilken betydelse en gen har för utveckling och organfunktion. Med genteknik har man nyligen framställt knockout-möss, som saknar COX-1 eller COX-2 [10-12]. Dessa studier visar att den inflammatoriska reaktionen på forbolester inte påverkas, varken vid knockout av genen för COX-1 eller COX-2. Homozygota möss som saknar COX-1 utvecklas normalt. De saknar i stort sett prostaglandiner i magslemhinnan, men får trots detta varken spontana magsår eller fler gastrointestinala biverkningar av indometacin än normala möss. Knockout av COX-2 leder till infertilitet och letala utvecklingsrubbingar i njurar och hjärta samt ökad risk för peritonit. Knockout-mössen utvecklade betydligt mindre levertoxicitet av endotoxiner än kontroller-na.

Dessa studier visar alltså att avsaknad av det konstitutiva COX-1 inte leder

till speciellt dramatiska organeffekter hos vuxna homozygota möss, medan avsaknad av det »inducerbara» COX-2 leder till infertilitet och utvecklingsrubbingar.

Prostaglandiner används sedan länge som läkemedel inom gynekologin för att inducera uteruskontraktion, abort eller cervixmognad, och introducerades nyligen inom oftalmiatriken mot glaukom (latanoprost). Prostaglandiner, TXA<sub>2</sub> och PGI<sub>2</sub> verkar på receptorer i cellmembranen. Dessa receptorer har blivit klonade och karakteriserade under 1990-talet. PGE<sub>2</sub> verkar på minst tre olika prostanoideceptorer (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> och EP<sub>3</sub>), medan PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> och TXA<sub>2</sub> verkar på var sin receptor (DP, FP, IP och TP). Receptorerna och deras intracellulära signalsystem framgår av Figur 1.

Nyligen rapporterade Narumiya och medarbetare från Kyoto, Japan, att de lyckats generera knockout-möss för var och en av prostanoideceptorerna. Resultatet följs med stort intresse. De kan visa betydelsen av vissa prostaglandinreceptorer för immunmodulering, smärta och inflammation och möjligen leda till utveckling av receptorselektiva prostaglandinanaloger.

### Sammanfattning

Framtida studier av genmanipulerade möss som saknar COX-1, COX-2 eller vissa prostanoideceptorer kommer säkert att ytterligare revidera vår uppfattning om prostaglandinernas fysiologiska betydelse. Vår uppfattning om verkningar och biverkningar av NSAID kan också komma att ändras, men den kanske viktigaste följden av upptäckten av COX-2 är att forskningen kring NSAID drivs intensivt inom flera stora läkemedelsföretag och universitet. Vad denna satsning kommer att leda till vet vi inte ännu, men möjligen kan selektiva hämmare av COX-2 bli ett värdefullt tillskott till behandlingen av feber, smärta och inflammation.

### Referenser

- Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1299: 125-40.
- DeWitt D, Smith WL. Yes, but do they still get headaches. *Cell* 1995; 83: 345-8.
- Smith WL, DeWitt D. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 179-94.
- Service RF. Closing in on a stomach-sparing aspirin substitute. *Science* 1996; 273: 1660.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1203-17.
- Isakson P. Pre-clinical and clinical results with a selective inhibitor of COX-2. Pro-

ceedings 10th International conference on prostaglandins and related compounds, Wien, 22-27 september, 1996.

- Crofford LJ, Wilder RL, Ristimäki AP, Sano H, Remmers EF, Epps HR et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. *J Clin Invest* 1994; 93: 1095-101.
- Tsuji M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
- Laneuville O, Breuer DK, DeWitt DL, Hla T, Funk CD, Smith WL. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 927-34.
- Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483-92.
- Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, Tiano HF, Vouloumanos N, Jennette JC et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83: 473-82.
- Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, Johnston JJ, Jaffe BD, Covington MB et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378: 406-9.
- Johnson JL, Wimsatt J, Buckel SD, Dyer RD, Maddipati KR. Purification and characterization of prostaglandin H synthase-2 from sheep placental cotyledons. *Arch Biochem Biophys* 1995; 324: 26-34.
- Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 1-15.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

### Summary

#### Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors; new anti-inflammatory and analgesic agents

Ernst Oliw

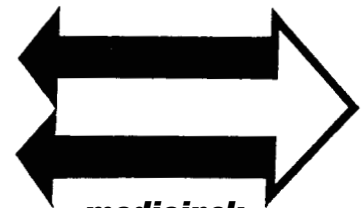
*Läkertidningen* 1997; 94: 1797-1801

Peripherally active analgesics are considered to exert their effect by blocking the enzyme, cyclo-oxygenase (COX), thus inhibiting the biosynthesis both of prostaglandins and of thromboxanes. It was recently found that there are two enzymes which can form prostaglandins: COX-1 and COX-2. Whereas COX-1 is normally expressed in many tissues, expression of COX-2 can be induced in response to inflammation. New experimental findings in 'knockout' mice have suggested that subgrouping of cyclo-oxygenases as 'good' (COX-1) and 'bad' (COX-2) may be inappropriate.

COX-2-specific NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) may be potent anti-inflammatory and analgesic agents with no serious side-effects, though this has yet to be confirmed in clinical trials.

*Correspondence:* Professor Ernst Oliw, Avdelningen för biokemisk farmakologi, Box 591, S-751 24 Uppsala.

## Särtryck!



### medicinsk revision

Kvalitetssäkring har blivit ett etablerat begrepp inom hälso- och sjukvården. Utvecklingen har påskyndats av den pågående omprövningen av organisations- och styrformer.

Läkertidningens serie kring detta fick rubriken "medicinsk revision", som ligger nära den engelska beteckningen "medical audit". Härmed avses en process som består i definition av mått på vårdverksamheten, observation och mätning av utfall samt åtgärdande av brister eller avvikelser från den standard man definierat.

Serien omfattade 32 artiklar, som publicerades 1991-1992. Den har nu samlats i ett 84-sidigt särtryck och kan beställas med kupongen nedan.

Pris 80 kronor. Vid 11-50 ex 72 kronor, vid högre upplagor 67 kronor/ex.

..... ex Medicinsk revision

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkertidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:  
08-20 76 19