

---

# Coxibernas och paracetamolets verkningsmekanismer

EDWARD MUNSTERHJELM

---

Coxiberna introducerades på marknaden i början av 2000-talet sedan förekomsten av två olika varianter av cyklooxygenasenzymet (COX-1 och COX-2) klarlagts. Den tredimensionella strukturen hos COX-2 är något annorlunda än hos COX-1, vilket möjliggjorde syntetisering av COX-2-specifika molekyler. Paracetamolets verkningsmekanism är däremot ännu inte klarlagd. Hypoteser har framförts om inhibition av COX-1 eller COX-2 i centrala nervsystemet, interaktion med det serotoninerga smärtmodifierande systemet i ryggmärgen och aktivering av endokannabinoidsystemet i hjärnan.

## Prostaglandinsyntesen

Prostaglandinerna är en grupp signalsubstanter med lipidstruktur, som har många viktiga fysiologiska funktioner och spelar en nyckelroll vid inflammationsreaktionen. Prostaglandinsyntesen startar då arakidonsyra frigörs från cellmembranet med hjälp av fosfolipas  $A_2$ . Arakidonsyran utgör substratet för cyklooxygenas (COX), vilket omvandlar arakidonsyran till prostaglandin  $H_2$  ( $PGH_2$ ) med prostaglandin  $G_2$  som mellanprodukt.  $PGH_2$  omvandlas därefter till sina biologiskt aktiva slutprodukter av olika vävnadsspecifika isomeraser (Figur 1). Slutprodukterna utgörs av tromboxan  $A_2$  ( $TxA_2$ ), prostaglandin  $D_2$  ( $PGD_2$ ), prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), prostacyclin ( $PGI_2$ ) och prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). Från farmakologisk synpunkt är COX det centrala enzymet, eftersom detta hämmas av de icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedlen (NSAID).

## Coxibernas uppgång och fall

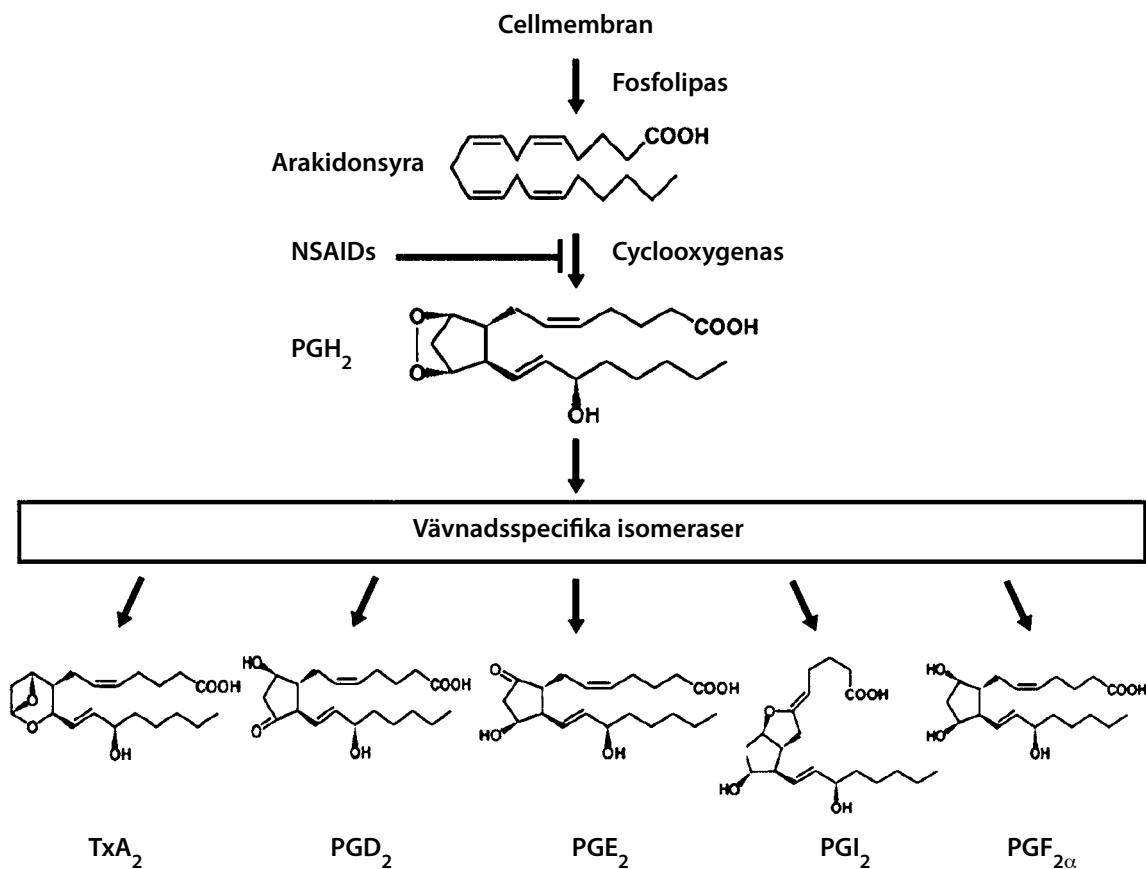
I början av 1990-talet klarlades förekomsten av två olika cyklooxygenasenzym, COX-1 och COX-2. COX-1 förekommer i många olika vävnader och producerar en stor del av de prostaglandiner som har fysiologiska uppgifter, medan vävnadsdistributionen av COX-2 är mer begränsad och aktiviteten hos COX-2 ökar kraftigt i samband med inflammation. Denna observation tillsammans med det faktum att COX-1 står för prostaglandinsyntesen i mag-tarmkanalen och trombocyterna

fick läkemedelsindustrin att vädra pengar. En molekyl som enbart hämmar COX-2 kunde kanske erbjuda samma smärtlindring och antiinflammatoriska effekt som traditionella NSAID:er, men utan risk för blödningar i mag-tarmkanalen. Cyklooxygenasets molekylstruktur visade sig även vara gynnsam i detta avseende. Det katalytiska centret ligger i botten på en relativt djup, hydrofob tunnel där arakidonsyran befinner sig som substrat för reaktionen. NSAID:erna hindrar reaktionen genom att lägga sig i tunneln och hindra arakidonsyran från att nå det katalytiska centret. Den hydrofoba tunneln i COX-2 är något vidare än i COX-1, vilket möjliggör specifik inhibition med litet större NSAID-molekyler.

Historien om coxibernas uppgång och fall utgör en av de mer spektakulära inom den moderna farmakologin. Utvecklingen av användbara molekyler gick i en rasande fart. Först ute var celecoxib. I september 2000 publicerades CLASS-studien där 4 573 patienter med artros eller reumatoid artrit fick antingen celecoxib (400 mg x2), ibuprofen (800 mg x3) eller diklofenak (75 mg x2) under minst sex

### FÖRFATTAREN

MD **Edward Munsterhjelm** arbetar som specialistläkare inom anestesiologi och intensivvård vid HNS (Mejlans sjukhus).

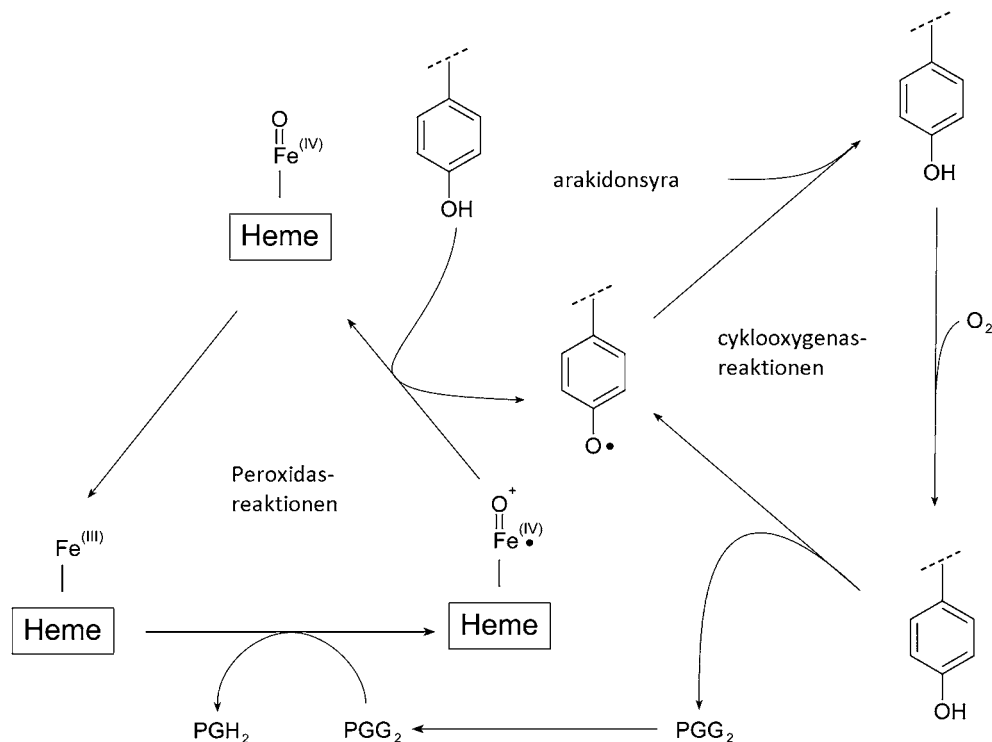


Figur 1: Prostaglandinsyntesen

månader (1). Studien visade, hos patienter som inte använde acetylsalicylsyra, en klart lägre incidens av blödning i mag-tarmkanalen i celecoxibgruppen i jämförelse med de traditionella NSAID:erna, 1,40 % vs 2,91 % ( $P = 0,02$ ). Utmanaren rofecoxib låg inte långt efter. VIGOR-studien publicerades i november samma år, och resultatet var liktydigt (2). I jämförelse med naproxen var rofecoxib klart skonsammare mot mag-tarmkanalen (2,1 % vs 4,5 %), medan den smärtlindrande effekten var densamma. Celecoxib och rofecoxib har sedermera fått sällskap av valdecoxib, etoricoxib och lumiracoxib. Coxibernas gynnsamma biverkningsprofil vad mag-tarmkanalen beträffar hör till de bättre dokumenterade farmakologiska fakta. Över 80 000 patienter har deltagit i randomiserade studier som påvisar detta.

VIGOR-studien bjöd emellertid på en överraskning som sedermera skulle få hela molekylerna på fall. Incidensen av hjärtinfarkt var klart högre i rofecoxibgruppen (0,4 % vs

0,1 %). Eftersom VIGOR-studien saknade placebogrupp var det inte möjligt att avgöra huruvida rofecoxib var skadligt och naproxen neutralt eller rofecoxib neutralt och naproxen gynnsamt vad risken för hjärtinfarkt beträffar. Forskarna tänkte sig att resultatet berodde på en skyddande acetylsalicylsyraliknande effekt av naproxen, via inhibition av COX-1. Även om denna tolkning kan anses rimlig, vill jag inte helt och hållet rentvå läkemedelsföretaget. Redan 1999 publicerades belägg för att syntesen av aggregationshämmande prostacyclin i kärlväggen sker via COX-2 i motsats till det proaggregatoriska tromboxanet i trombocyterna (3). Artikelförfattarna ställer sig frågan om detta kan leda till att prostacyclin/tromboxanbalansen tippar i en proaggregatorisk riktning vid användning av COX-2 specifika NSAID:er och om coxiber är säkra att använda hos patienter med ökad risk för arteriell trombos. Som vi vet gick det illa för rofecoxib. Rofecoxib fördubblar risken för artärtrombos vid långvarigt bruk (4),



Figur 2. Cyklooxygenasets verkningsmekanism.

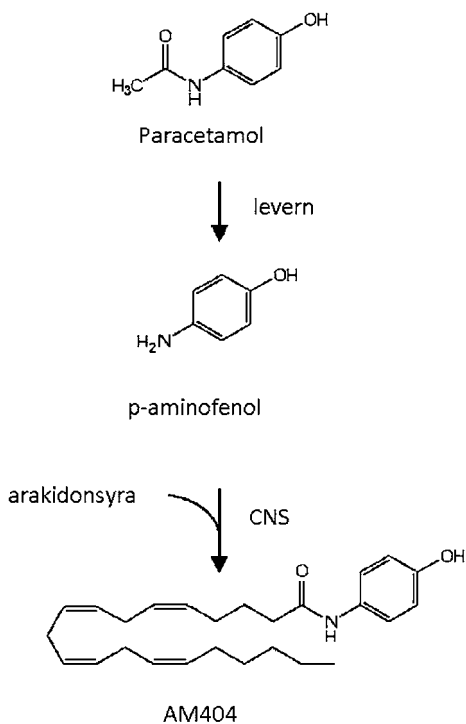
och molekylen drogs bort från marknaden. Fastän coxiberna inte blev den guldgruva läkemedelsfabrikanterna tänkte sig, klarlades en grundläggande farmakologisk mekanism. Ju högre COX-2 specificitet en NSAID besitter, desto mindre bieffekter uppvisar molekylerna på mag-tarmkanalen, medan risken för artärtromboser ökar i motsvarande grad. Stigande COX-1-specificitet däremot minskar risken för hjärtinfarkt och stroke med ökande ulcusrisk som följd.

### Paracetamolets verkningsmekanism gäckar

Paracetamol är en gammal trotjänare bland läkemedelsmolekylerna. Det har funnits på marknaden sedan 1955, men dess verkningsmekanism är ändå inte klarlagd. Ett flertal olika modeller har framlagts under decenniernas gång. Det hela tog sin början 1972, när Flower och Vane publicerade sitt klassiska experiment (5). De visade att paracetamol hämmade syntesen av prostaglandiner i hjärnvävnad (kaninhjärna) vid betydligt lägre koncentrationer än i perifer vävnad (hundmjälte). Då paracetamol i kliniskt

bruk har en dålig antiinflammatorisk effekt, var det logiskt att anta att paracetamol är en NSAID med verkan specifikt i det centrala nervsystemet (CNS). Det "stora genombrottet" gjordes 2002 då den tredje medlemmen av COX-familjen beskrevs (6). COX-3 är inte en produkt av en egen gen utan en följd av alternativ klyvning av proteinet som kodas av COX-1-genen. COX-3 föreföll vara den saknade biten i paracetamolpusslet. COX-3 förkommer bara i CNS och kan hämmas av klart lägre paracetamolkoncentrationer än COX-1 och COX-2. Tyvärr blev glädjen kortvarig för COX-3 förkommer inte alls hos människan. För mig har det förblivit oklart om allt var fel från början, eller om COX-3 faktiskt finns och har någon verklig funktion hos gnagare. I vilket fall som helst avtog intresset snabbt och hela diskussionen om COX-3 förblev ett sidospår.

Paracetamolets CNS-specifika, prostaglandinhämmande effekt har förklarats även på andra sätt. Om man betraktar cyklooxygenasets reaktionsmekanism närmare, framgår att reaktionen sker i två steg. I den egentliga cyklooxygenasreaktionen omvandlas arakidonsyra till PGG<sub>2</sub>, som sedan reduceras



Figur 3. Paracetamolets aktivering enligt endocannabinoidhypotesen

till slutprodukten  $\text{PGH}_2$  i den så kallade peroxidasreaktionen (Figur 2). I motsats till NSAID:erna, som hindrar arakidonsyran från att genomgå cyklooxygenasreaktionen, har man tänkt sig att paracetamol skulle inhibera peroxidasreaktionen (7). Peroxidasreaktionen är känslig för mängden syreradikaler i omgivningen, vilket möjligen kunde förklara paracetamolets dåliga antiinflammatoriska effekt. Vid inflammation bildas stora mängder syreradikaler som motverkar paracetamolets möjligheter att hämma peroxidasreaktionen. I CNS däremot är mängden syreradikaler minimal under normala omständigheter.

Paracetamolet har även ansetts verka via serotoninssystemet i CNS. Serotonin är en av de signalsubstanser som deltar i det komplexa systemet för att modifiera smärtimpulser i ryggmärgen och hjärnan. Paracetamol binder inte direkt till någon känd serotoninreceptor, utan en eventuell effekt är indirekt. Ett flertal försöksdjursstudier har dokumenterat en interaktion mellan paracetamol och serotoninreceptor typ-3 antagonister (setroner), som används som antiemetiska läkemedel. Hos försöksdjur hindrar setronerna para-

acetamolets smärtlindrande effekt, men hos människan är situationen mer oklar. En forskningsgrupp anser sig ha påvisat samma interaktion hos frivilliga försökspersoner (8), men motsvarande observation har inte kunnat reproduceras i professor Kalsos laboratorium i Helsingfors (9). En klinisk studie har gjorts på Kvinnoklinikens operationsavdelning i Helsingfors (10), men här kunde ingen klar interaktion påvisas.

Den senaste teorin om paracetamolets verkningsmekanism kopplar samman paracetamolet med endocannabinoidsystemet. Endocannabinoidsystemet består av ett antal fysiologiska signalsubstanser, som i likhet med prostaglandinerna syntetiseras av lipider från cellmembranet. Endocannabinoiderna, såsom N-arakidonyletanolamin (anandamid) och 2-arakidonoylglycerol, binder till såväl cannabinoidreceptorerna ( $\text{CB}_1$  och  $\text{CB}_2$ ) som till kapsaicinreceptorn  $\text{TRPV}_1$ . Endocannabinoidsystemet anses delta i regleringen av en stor mängd fysiologiska funktioner såsom humör, stress- och ångestnivå, aptit, temperaturreglering osv. En intressant omständighet är att endocannabinoidsystemet verkar vara nära kopplat till serotoninssystemet, en av paracetamolets möjliga verkningsmekanismer (se ovan). Här finns även en koppling till cyklooxygenaset, eftersom COX-2 utöver arakidonsyra även kan utnyttja de ovan nämnda endocannabinoiderna som substrat. Den eventuella fysiologiska betydelsen av denna koppling är dock tillsvidare oklar.

Några försöksdjursstudier har gett resultat som tolkats som att paracetamol verkar via endocannabinoidsystemet. Först ute var Högestätt o. medarb. (11) som 2005 påvisade att paracetamol kan omvandlas till lipidföreningen AM404 (Figur 3), som är en potent  $\text{TRPV}_1$ -receptoragonist och dessutom hämmar både COX-1 och COX-2. Därefter har olika endocannabinoidantagonister använts i fyra olika försöksdjursstudier. Ottani o. medarb. (12) påvisade 2006 att  $\text{CB}_1$ -receptorantagonisterna AM281 och SR141716A hindrade paracetamolets smärtlindrande effekt vid värmeinducerad smärta, medan Haller o. medarb. samma år (13) däremot inte kunde konstatera någon motsvarande effekt av SR141716A vid experimentell visceral smärta. Dani o. medarb. (14) konstaterade 2007 att paracetamol minskar den mekaniska allodyni och hyperalgesi som uppstår vid neuropatisk smärta och att effekten blockeras av såväl  $\text{CB}_1$ -receptorantagonisten AM251 som  $\text{CB}_2$ -antagonisten AM630. Den hittills

sista publicerade studien av Mallet o. medarb. 2008 (15) använde formalininjektion och mekaniskt tryck som smärtsamma stimuli och demonstrerade samma effekt av AM251 som Dani året innan. Dessutom kunde Mallet hindra paracetamolets effekt genom att blockera omvandlingen av paracetamol till AM404, likaså att den smärtlindrande effekten av CB<sub>1</sub>-receptorstimulering kunde förhindras genom att slå ut det bulbospinala serotoninerga signalsystemet. Här växer det fram en komplicerad bild av en verkningsmekanism där paracetamolet utgör en prodrug som först måste metaboliseras till p-aminofenol i levern och därefter till AM404 i CNS för att sedan stimulera CB<sub>1</sub>-receptorn, möjligen även CB<sub>2</sub>-receptorn, och eventuellt TRPV<sub>1</sub>-receptorn, och dessutom hämma COX. Denna reaktionskedja aktiverar sedan sjunkande serotoninerga banor som minskar smärtimpulsens fortskridning i ryggmärgen. Bilden förblir dock i mitt tycke osäker eftersom studierna är få och resultaten delvis motstridiga, inga studier har gjorts på människor och även paracetamol i sig förmår hämma COX. Det är naturligtvis möjligt att paracetamolets smärtlindrande effekt uppstår via flera mekanismer som verkar samtidigt.

Historien om coxibernas uppgång och fall bjuder på en farmakologisk rysare som ger en aning om de väldiga kommersiella intressen som driver den moderna läkemedelsutvecklingen. I jämförelse med det är jakten på paracetamolets verkningsmekanism mera ett stillsamt pussel som fortfarande saknar flera bitar. Hur bilden i slutändan utformas återstår att se, men jag tror att cyklooxygenaset kommer att visa sig spela en central roll även här.

**Edward Munsterhjelm**  
Kliniken för anesthesiologi och  
intensivvårdsmedicin  
HUCS, PB 340  
00029 HNS  
edward.munsterhjelm@hus.fi  
eller edward.munsterhjelm@fimnet.fi

## Summary

### *Mechanism of action of coxibs and paracetamol*

*The coxibs are cyclooxygenase-2-specific molecules that are bulkier than traditional NSAIDs. The COX-2 specificity translates into a lesser degree of gastrointestinal toxicity but comes at the price of an increased incidence of arterial thrombosis. As a result, one drug rofecoxib, was withdrawn from the market. The mechanism of action of paracetamol remains unclear. Suggested mechanisms include CNS-specific COX-inhibition, interaction with descending pain-modulating serotonergic pathways, or activation of the endocannabinoid system.*

## Referenser

- 1 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247–55.
- 2 Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520–28.
- 3 McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272–277.
- 4 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.
- 5 Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature 1972;240:410–411.
- 6 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13926–31.
- 7 Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch Biochem Biophys 2001;387:273–280.
- 8 Pickering G, Lorient MA, Libert F et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther 2006;79:371–378.
- 9 Tiippana E, personligt tillkännagivande
- 10 Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E et al. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. Clin Pharmacol Ther 2010;87:672–678.
- 11 Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermundet A et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem 2005;280:31405–412.
- 12 Ottani A, Leone S, Sandrini M et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol 2006;531:280–281.
- 13 Haller VL, Cichewicz DL, Welch SP. Non-cannabinoid CB1, noncannabinoid CB2 antinociceptive effects of several novel compounds in the PPQ stretch test in mice. Eur J Pharmacol 2006;546:60–68.
- 14 Dani M, Guindon J, Lambert C et al. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. Eur J Pharmacol 2007;573:214–215.
- 15 Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190–200.