

ยาแก้ปวดและบรรเทาการอักเสบชนิดใหม่ : อีโมฟาโซน

จันทน์ อธิพานิชพงศ์*

Itthipanichpong C. New nonsteroidal antiinflammatory drug: Emorfazone. Chula Med J 1989 Nov;33(11): 819-823

Most of the nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) available today exhibit their pain relieving and antiinflammatory action by inhibiting the biosynthesis of prostaglandins, one of the most potent chemical mediators in producing pain and inflammation. This mechanism causes a lot of side effects, such as GI irritation, edema, bleeding tendency. The newer NSAIDs tend to inhibit other important chemical mediators including bradykinin and leukotrienes. Emorfazone is a new-non-steroidal antiinflammatory drug which does not inhibit prostaglandin biosynthesis but inhibit the release of bradykinin, the principal factors in increased vascular permeability in inflammation and the strongest substance associated with endogenous pain. Animal experiments revealed the efficacy of the drug in relieving pain and inflammation. The toxicological data demonstrated that the compound had low toxicity. Human pharmacology also showed that emorfazone possessed potent analgesic and antiinflammatory action. This will be useful for treatment of painful diseases in orthopedics. Safety data impressively showed that no serious side effect due to the drug has occurred.

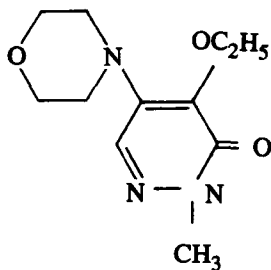
Post marketing surveillance is needed to prove that the drug is effective and safe for treatment of pain and inflammatory condition.

Reprint request: Itthipanichpong C, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

ความรู้ปัจจุบันเกี่ยวกับกลไกการเกิดการอักเสบ ทำให้ทราบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นที่หลอดเลือด และมีการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว มายังบริเวณที่มีการอักเสบ โดยที่การเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดนั้นเป็นผลมาจาก สารเคมีหลายชนิด ได้แก่ histamine, serotonin (5-HT), kinins, slow reacting substance (SRS), Prostaglandins เป็นต้น⁽¹⁾ ยาแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบ (NSAIDs) ในขณะที่ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ซึ่งเป็นสารเคมีที่สำคัญชนิดหนึ่งในการก่อให้เกิดการอักเสบ จากการยับยั้งการสร้าง prostaglandins ทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงหลายอย่างติดตามมา โดยเฉพาะฤทธิ์ข้างเคียงที่ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร, การบวมหน้า, อาการหอบหืด อาจมีเลือดออกได้ง่าย (bleeding tendency)⁽²⁾ จึงทำให้มีผู้คิดค้นยาใหม่ๆ เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงดังกล่าว โดยมุ่งให้ยาใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารเคมีที่มีความสำคัญในการทำให้เกิดการอักเสบชนิดอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ bradykinin และ leukotrienes

Emorfazone เป็นยาแก้ปวด และบรรเทาอาการอักเสบ (Non steroidal antiinflammatory drugs) ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ bradykinin ซึ่งทราบในปัจจุบันว่าเป็นสารเคมีที่มีความแรงในการทำให้เกิดความเจ็บปวด และการอักเสบ⁽³⁾

สูตรโครงสร้างของ emorfazone (4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)pyridazinone) (รูปสูตรโครงสร้าง)



กลไกการออกฤทธิ์⁽³⁾

emorfazone บรรเทาอาการอักเสบโดย

1. ยับยั้งการหลั่งของ histamine จาก mast cell และยับยั้งการเพิ่ม vascular permeability โดยมี direct stabilizing action ต่อ endothelial cell ของหลอดเลือด
2. ยับยั้งการหลั่ง bradykinin ซึ่งเป็นสารสำคัญ

ในการทำให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น จึงทำให้การบวมลดลง

ในด้านความเจ็บปวดนั้น emorfazone ออกฤทธิ์ยับยั้งความเจ็บปวดโดย

1. ยับยั้งการหลั่งสาร kinin จากหลอดเลือด ทำให้การหลั่ง bradykinin ลดลง และ emorfazone ยังสามารถยับยั้งฤทธิ์ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดของ bradykinin ที่ pain receptor ได้ด้วย

2. ในขบวนการเกิดการอักเสบนั้น bradykinin จะเป็นสารที่เร่งให้มีการหลั่ง prostaglandin E₂ (PGE₂) ซึ่ง PGE₂ จะทำให้ออกฤทธิ์ของ bradykinin ในการทำให้เกิดความเจ็บปวดเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นเมื่อ emorfazone ยับยั้งการหลั่ง bradykinin จะมีผลทำให้การหลั่ง PGE₂ ลดลงด้วย ทำให้ความเจ็บปวดลดลง

การศึกษาในสัตว์ทดลอง (Animal Pharmacology)

ฤทธิ์บรรเทาอาการอักเสบ (Antiinflammatory action)

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง (Male Whistar rats) ได้แสดงให้เห็นว่า emorfazone ยับยั้งการหลั่ง kininogen (inactive precursor ของสารพวก kinin) และ bradykinin⁽⁴⁾ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยังพบว่า emorfazone ยับยั้งการหลั่ง histamine ได้ดีกว่า aminopyrine, mepirizole และ phenylbutazone และ emorfazone ยังสามารถยับยั้งการเพิ่ม vascular permeability ที่เกิดขึ้นจาก histamine, serotonin, bradykinin, kallikrenin⁽⁵⁾ นอกจากนี้ emorfazone ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว (leukocyte migration) ซึ่งเป็นขบวนการหนึ่งของการเกิดการอักเสบได้ด้วย⁽⁶⁾

ฤทธิ์แก้ปวด (analgesic action)

emorfazone ระวังความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น mechanical stimulation, thermal stimulation, acetic acid stretch method ได้ 100%⁽⁷⁾ และฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดจะสูงกว่า aspirin, phenylbutazone เมื่อทำให้เกิดความเจ็บปวดด้วยวิธี Retrograde injection of bradykinin into carotid artery⁽⁸⁾

การศึกษาความเป็นพิษ

ผลการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity) ของ emorfazone ในหนูขาว หนูถีบจักร กระต่าย และสุนัข โดยการให้กิน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous)

ฉีดเข้าในช่องท้อง (Intraperitoneum) และฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบว่า LD₅₀ เมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในสัตว์ชนิดต่าง ๆ ประมาณ 230-310 มก/กก ส่วน LD₅₀ เมื่อให้โดยการรับประทานสูง 800-20000 มก/กก ส่วนการฉีดเข้าในช่องท้องและใต้ผิวหนังสูง 600-700 มก/กก⁽³⁾

การศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลัน และพิษเรื้อรัง (sub-acute and chronic toxicity) ในสัตว์ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ หนูถีบจักร หนูขาว สุนัข ในขนาดต่าง ๆ เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ถึง 6 เดือน พบว่าในขนาดสูงจะทำให้หน้าหนักตัวเพิ่ม เซลล์ตับมีขนาดใหญ่ขึ้น จากการที่ยาไปทำให้มีการเพิ่มของ drug-metabolizing enzyme และมีการเพิ่มของ SGPT และ SGOT การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะกลับคืนสู่ปกติเมื่อหยุดยา และไม่ทำให้เกิดผลในทางเดินอาหาร⁽³⁾

การให้ยา Emorfazone แก่หนูขาวเป็นเวลานานไม่ทำให้เกิดการติดยา และไม่มีคุณสมบัติเป็น antigen ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity)⁽³⁾

การศึกษาฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร โดยหา 50% ulcerogenic dose (UD50) พบว่า emorfazone มีฤทธิ์ข้างเคียงระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารน้อยกว่า aspirin, phenylbutazone และ mepirizole^(3,5)

การศึกษาในคน (Human Pharmacology)

เมื่อให้โดยการรับประทาน emorfazone จะดูดซึมได้รวดเร็ว ระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดขึ้นภายในครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมงภายหลังการรับประทาน ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในเลือดประมาณ 105 นาที เมื่อให้ยา 5มก/กก ยาจับกับ plasma protein เพียง 2-3%⁽³⁾ ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และ metabolites ถูกขับออกทางปัสสาวะถึง 7 ชนิด พบว่า 79% ของยาที่รับประทานจะถูกขับออกมาภายใน 24 ชั่วโมง ในสัตว์ทดลองยาผ่านรกและออกมากับน้ำนมมารดาด้วย⁽³⁾

ฤทธิ์บรรเทาอาการปวดจะเกิดขึ้น 15 นาที ภายหลังการรับประทาน ฤทธิ์สูงสุด (maximun effect) เกิดขึ้นใน 30 นาที เมื่อให้ยา 5มก/กก ยาออกฤทธิ์นาน 3-4 ชั่วโมง⁽³⁾

การศึกษาฤทธิ์แก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบของ emorfazone ในผู้ป่วยภายหลังจากการผ่าตัดริดสีดวงทวาร เปรียบเทียบกับ tiaramide⁽⁹⁾ ซึ่งเป็นยาแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบที่ใช้กันแพร่หลายในประเทศญี่ปุ่น โดยศึกษาแบบ double blind with between group comparison กลุ่มแรก 144 คน ได้รับ emorfazone 600 มก/กก (ครั้งละ 200 มก. วันละ 3 ครั้ง) กลุ่มที่สอง 116 คน ได้รับ tiaramide 300

มก/วัน (ครั้งละ 100 มก. วันละ 3 ครั้ง)

เมื่อให้ผู้ป่วยรับประทานยาไป 7 วัน ภายหลังการผ่าตัดริดสีดวงทวาร พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ emorfazone จะมีคะแนนของอาการที่ดีขึ้น (global improvement rating) กับคะแนนความนิยมของผู้ป่วย (global utility rating) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ tiaramide ส่วนความแตกต่างในด้านความปลอดภัยในการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ emorfazone ยังลดความเจ็บปวด อาการบวม ได้ดีกว่า tiaramide ในขณะที่ tiaramide จะลด exudation จากแผลได้ดีกว่า emorfazone

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ emorfazone กับ ibuprofen ในผู้ป่วย lumbago จำนวน 227 คน โดยออกแบบการศึกษาเป็นแบบ randomized double blind controlled study กลุ่มที่ให้ emorfazone (วันละ 600 มก) มีจำนวน 107 คน และกลุ่มที่ให้ ibuprofen (วันละ 600 มก) จำนวน 120 คน ระยะเวลาที่ให้ยาดังแต่ 1-4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยาครบสี่สัปดาห์ผู้ที่ได้รับยา emorfazone จะมีคะแนนของอาการที่ดีขึ้น (global improved rating) สูงกว่าผู้ที่ได้รับ ibuprofen และผู้ป่วยชอบใช้ยา emorfazone มากกว่า ibuprofen (P 0.10) ความแตกต่างของความปลอดภัยในการใช้ยา (overall safety rating) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาการข้างเคียงที่พบเป็นอาการของระบบทางเดินอาหารโดยในกลุ่ม emorfazone 17.2% และกลุ่มของ ibuprofen 25.8% ไม่พบฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรง การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ฤทธิ์ข้างเคียง⁽⁸⁾ จากการให้ยา emorfazone ในผู้ป่วยเพื่อแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบจำนวน 1587 ราย พบว่าเกิดฤทธิ์ข้างเคียง 72 ราย (4.5%) ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ท้องผูกปากแห้ง
2. ระบบสมองส่วนกลาง เช่น มึนงง, ปวดศีรษะ
3. ระบบผิวหนัง เช่น ผื่น (eruption), คัน (itchy sensation)
4. อื่น ๆ เช่น ใจสั่น

ข้อควรระวัง

1. ไม่ใช้ยาใน acute disease ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบถึงความรุนแรงของการอักเสบ, ความเจ็บปวดและอาการไข้ และไม่ควรรใช้ยาระยะนานเกินไป ควรพิจารณารักษาสาเหตุร่วมด้วย

2. ไม่ควรใช้ emorfazone ร่วมกับยาแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบชนิดอื่น
3. ระมัดระวัง การใช้ยาในเด็กหรือผู้สูงอายุ ควรใช้ยาขนาดน้อยที่สุด
4. ไม่ควรใช้ยาในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร เนื่องจาก ข้อมูลการศึกษายังไม่เพียงพอ
5. ไม่ควรใช้ emorfazone ในผู้ป่วยกรณีต่อไปนี้ คือ
 - ผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร
 - ผู้ป่วยที่มี severe blood dyscrasia
 - ผู้ป่วยที่การทำงานของตับลดลง (liver impairment)
 - ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (Renal impairment)
 - ผู้ป่วยที่มีความไวต่อยา (hypersensitivity)
6. ผู้ป่วยที่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ได้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา

ข้อบ่งใช้

1. บรรเทาอาการอักเสบและระงับความปวดจากโรค หรือภาวะต่อไปนี้
 - lumbago, shoulder-neck-arm syndrome, scapulo-humeral periarthritis และ perineal laceration
2. บรรเทาอาการอักเสบและระงับความปวดภายหลังการผ่าตัด

ขนาดและวิธีรับประทาน

มีรูปแบบเป็นยาเม็ดขนาด 100 มก. และ 200 มก. ขนาดรับประทานเพื่อแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบ คือ 200 มก. วันละ 3 ครั้ง

อ้างอิง

1. Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf RG. Inflammatory response and immune responses. In: Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf RG, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* I. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987. 378

สรุปและวิจารณ์

emorfazone ซึ่งเป็นยาแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง bradykinin ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีบทบาทสำคัญชนิดหนึ่งในขบวนการของการเกิดการอักเสบนอกเหนือไปจาก prostaglandins และ leukotrienes วัตถุประสงค์ของการคิดค้นยาใหม่ขึ้นมา ก็เพื่อที่จะลดฤทธิ์ข้างเคียงของยาแก้ปวด และบรรเทาอาการอักเสบที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน โดยเฉพาะฤทธิ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการขัดขวางการสร้าง prostaglandin ที่เกิดขึ้นจากการยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase enzyme จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า emorfazone มีฤทธิ์แก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบได้ดี และข้อมูลการศึกษาความปลอดภัย แสดงว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยแม้ว่าจะใช้ในระยะเวลาอันยาวนาน จึงได้นำมาศึกษาในคนปกติ (phase I) จนกระทั่งถึงการนำมาใช้ในผู้ป่วย (phase II และ phase III) ข้อมูลที่ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในการแก้ปวดและบรรเทาอาการอักเสบในโรคของข้อและกระดูก รวมทั้งการใช้ยาภายหลังการผ่าตัดเพื่อลดความเจ็บปวดและการอักเสบ หลังจากที่ยาขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายแล้ว ยังเป็นหน้าที่ของบริษัทผู้ผลิตร่วมกับหน่วยงานอื่น ๆ ที่จะต้องติดตามผลการใช้ยาในระยะยาว หรือเมื่อใช้กับประชากรจำนวนมาก (post marketing surveillance, phase IV) เพราะฤทธิ์ข้างเคียงบางอย่างอาจจะเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยากับประชากรจำนวนมาก ๆ เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของการเกิดฤทธิ์ข้างเคียงนั้นต่ำ เช่นหนึ่งต่อล้าน ซึ่งไม่มีโอกาสจะพบฤทธิ์ข้างเคียงในระยะแรก ๆ ของการศึกษายาใหม่นี้ และผู้ใช้ยาควรระลึกเสมอว่ายาใหม่มิใช่จะดีกว่ายาเก่าเสมอไป บางครั้งยาใหม่อาจดีกว่ายาเก่าในบางแง่และอาจมีข้อเสียในบางแง่เช่นกัน ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของแพทย์ผู้สั่งยาจะต้องใช้ดุลพินิจ โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ร่วมด้วยตั้งแต่ผู้ป่วยโรคประจำตัว เศรษฐฐานะ ประวัติการแพ้ยา การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร ผู้สูงอายุ เป็นต้น

2. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Drug therapy of inflammation. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: 1985. 678-9
3. Non-acidic antiinflammatory-analgesic drug. Morishita Pharmaceutical Co, Japan.

4. Sato M, Yamaguchi A. studies on mechanism of action of emorfazone : effects on the release of bradykinin-like substance in thermic edema of rat paws. *Arzneimittelforsch* 1982; 32(4) ; 379-82
5. Sato M, Ishizuka Y, Yamaguchi A. Pharmacolical investigation of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3 (2H)-pyridazinone (M 73101), a new analgesic and anti-inflammatory drug. *Arzneimittelforsch* 1981; 31(10) : 1738-45
6. Sato M, Ishizuka Y, Seki K, Tanizawa H, Fukada T, Yuizono T. Pharmacological Studies of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101). (2) Anti-inflammatory activity. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1979 Mar; 75(2):127-46
7. Sato M, Tanizawa H, Fukuda T, Yuizono T. pharmacological studies of 4-ethoxy-2methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101). (1) analgesic activity. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1978 Oct; 74(7) : 841-55
8. Sato M. Effects of emorfazone on the nociceptive response induced by bradykinin in rats and dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982 Jun; 257(2) : 200-12
9. Yoshio T, Yanagita K, Nishitani R. Clinical study on the analgesic anti-inflammatory effects of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3-(2H) pyridazinone (M 73101). Double-blind comparison study in postoperative patient of hemorrhoid. *Basic Pharmacol Ther* 1980; 8 : 102-18
10. Kageyama T. Clinical investigation of M 73101 on lumbago. Double-blind controlled study with ibuprofen. Unpublished data Multicenter study (19 center). Department of Orthopedics National Sagamihara Hospital. Japan.