



วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์

ปีที่ 4 ฉบับเดือนมีนาคม 2550 หน้า 1-11

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



CCR5 antagonists: เป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคเอดส์

บุรัสกร ทรัพย์สุพรรณ¹ พุทธิชัย ศิริวัฒนานุกุล² และ เสริมสิริ แสงรุ่งเรืองศรี²

¹ภาควิชาเภสัชเคมี ²ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0703-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

วันที่หมดอายุ: 1 มีนาคม พ.ศ. 2552

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความสำคัญของปัญหาโรคเอดส์ ลักษณะและวงจรชีวิตของเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV)
2. เพื่อทบทวนยาต้านไวรัสในปัจจุบันที่ใช้ในการรักษาโรคเอดส์ รวมทั้งข้อเสียและอาการไม่พึงประสงค์
3. เพื่อเข้าใจบทบาทของ CCR5 coreceptor ต่อการติดเชื้อ HIV
4. เพื่อทราบเกี่ยวกับยากลุ่ม CCR5 antagonists

บทคัดย่อ

โรคเอดส์เป็นโรคติดเชื้อร้ายแรงที่ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้ ในปัจจุบันมียาต้านไวรัส HIV อยู่ 4 กลุ่มคือ Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), Protease inhibitors (PIs) และ Fusion Inhibitors แต่ก็ยังพบประสบปัญหาในการรักษาอยู่ ไม่ว่าจะเป็นทั้งตัวยาต้านไวรัสเองและตัวผู้ป่วย จึงทำให้ต้องมีการค้นคว้าวิจัยหาต้านไวรัสกลุ่มใหม่ขึ้นมา จากความรู้เกี่ยวกับวงจรชีวิตของเชื้อ HIV ทำให้ทราบว่า chemokine receptor เช่น CCR5 และ CXCR4 ทำหน้าที่เป็น coreceptor ในกระบวนการเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านของไวรัส จึงทำให้มีการใช้ chemokine receptor เหล่านี้มาเป็นเป้าหมายในการพัฒนายาต้านไวรัสกลุ่มใหม่ CCR5 antagonists เป็นยาต้านไวรัสกลุ่มใหม่ที่อยู่ระหว่างขั้นตอนของการวิจัยและพัฒนา โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ คือ

แย่งจับกับ CCR5 coreceptor เพื่อป้องกัน gp120 ของเชื้อเข้าจับและเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านตามวงจรชีวิตปกติของเชื้อ HIV

คำสำคัญ : โรคเอดส์ HIV CCR5 coreceptor CCR5 antagonists

1. ความสำคัญของปัญหาโรคเอดส์ (AIDS)

โรคเอดส์เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส HIV ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อร้ายแรงที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญของโลกในปัจจุบัน ทั้งนี้ นอกจากโรคเอดส์จะเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขแล้วยังส่งผลถึงเศรษฐกิจอีกด้วย เนื่องจากรัฐต้องสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์

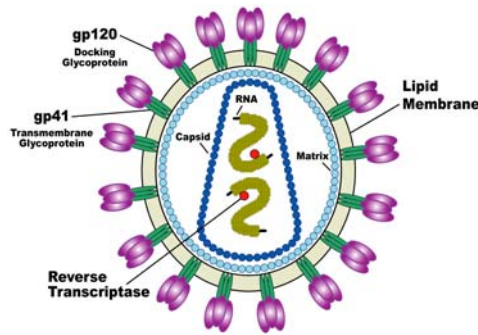
จากรายงานการค้นพบโรคเอดส์ครั้งแรกในสหรัฐอเมริกาเมื่อปีพ.ศ.2524 จวบจนปัจจุบันมีรายงานจำนวนผู้ติดเชื้อทั่วโลกประมาณ 39.5 ล้านราย เฉพาะในปีพ.ศ.2549 มีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ไปแล้วกว่า 2.9 ล้านราย^[1]

สำหรับในประเทศไทย รายงานจากสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปีพ.ศ.2527 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2550 พบว่ามีผู้ติดเชื้อทั้งสิ้น 309,653 รายและมีผู้เสียชีวิตแล้ว 85,870 ราย^[2]

2. คุณสมบัติและโครงสร้างของ HIV

HIV เป็น RNA virus อยู่ใน family Retroviridae และอยู่ใน subfamily Lentiviridae โดยลักษณะเด่นของไวรัสตัวนี้ คือ สามารถใช้เอนไซม์ reverse transcriptase ในการจำลองดีเอ็นเอสายคู่ (double-stranded DNA) จาก RNA ได้ โดยเชื้อ HIV มีอยู่ 2 สายพันธุ์ คือ HIV-1 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรคในภูมิภาคส่วนใหญ่ของโลก และ HIV-2 ซึ่งมักพบในแถบตะวันตกของทวีปแอฟริกา

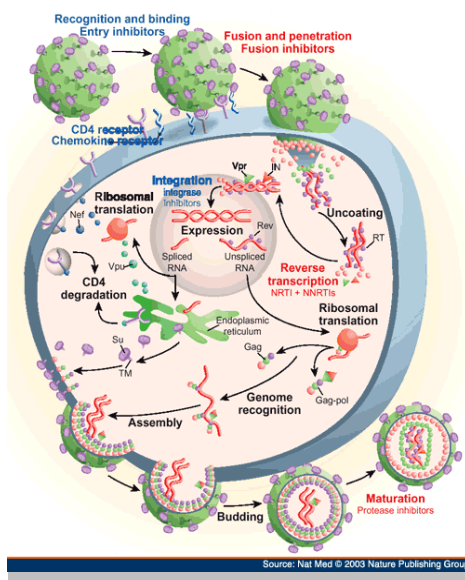
เชื้อ HIV มีรูปร่างกลม มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 100-200 นาโนเมตร ภายในอนุภาคมีแกนกลาง (core) ที่บีบอัดรูปทรงกระบอก ชั้นในสุดประกอบด้วย RNA genome ซึ่งเป็น single-stranded RNA ที่เหมือนกันสองชิ้น มีโปรตีนปนอยู่กับ RNA (nucleoprotein), เอนไซม์ reverse transcriptase และ integrase ชั้นถัดมาเป็นโปรตีนทำหน้าที่เป็นแคปซิด หรือเรียกว่า core protein หุ้มล้อมรอบ ชั้นถัดมาเป็น matrix protein ชั้นนอกเป็น envelope และมีปุ่ม (knobs) ยื่นโดยรอบเรียกว่า surface หรือ docking glycoprotein (gp 120) ก้านของปุ่มยื่นจากด้านในของ envelope เรียกว่า transmembrane glycoprotein (gp 41)^[3]



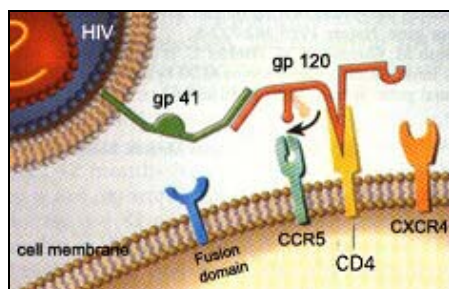
รูปที่ 1 โครงสร้างของเชื้อ HIV^[4] (available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm>)

3. วงจรชีวิตของ HIV

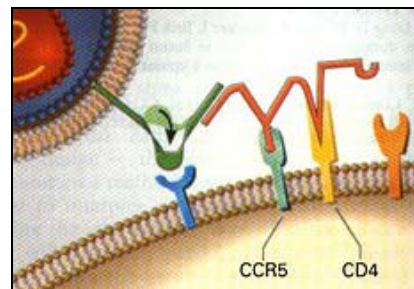
เมื่อเชื้อ HIV เข้าสู่ร่างกายมนุษย์ จะเข้าไปใน T-helper lymphocytes รวมทั้งสามารถเข้าไปใน macrophages และ dendritic cells ได้ โดยขั้นแรกของการเข้าสู่เซลล์ HIV จะใช้ gp 120 ซึ่งเป็น glycoprotein ที่อยู่บนเปลือกของไวรัส (envelope) จับกับตัวรับ CD4+ ของเซลล์เจ้าบ้าน ร่วมกับการจับกับ coreceptor ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็น chemokine receptor CCR5 หรือ CXCR4 ต่อมา gp41 จะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเพื่อดึงให้ viral envelope และ cell membrane ของเซลล์เจ้าบ้านให้เข้ามาใกล้กันแล้วเกิดการหลอมรวมตัวกัน ในที่สุดและปล่อย viral RNA เข้าสู่ไซโตพลาสซึมของเซลล์เจ้าบ้าน จากนั้นไวรัสจะใช้เอนไซม์ reverse transcriptase ในการสร้างดีเอ็นเอสายคู่จาก viral RNA ซึ่งจะเข้าไปรวมตัวกับ DNA ของเจ้าบ้านในนิวเคลียส โดยใช้เอนไซม์ integrase ใน nucleus ต่อมา DNA จะควบคุมการสร้างโปรตีนที่จำเป็นในการสร้างไวรัสตัวใหม่โดยจะต้องถูกเอนไซม์ protease ตัดเพื่อให้อยู่ในขนาดที่เหมาะสมสำหรับการสร้างส่วนประกอบและเอนไซม์ที่จำเป็นต่อวงจรชีวิตของไวรัส และในขั้นสุดท้าย จะมีการประกอบตัวส่วนประกอบต่างๆเป็นไวรัสตัวใหม่และเกิดการหลุดออกของไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านที่ผนังเซลล์และออกนอกเซลล์ไป^[3]



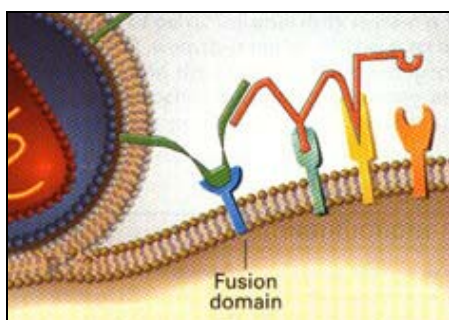
รูปที่ 2 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อ HIV-1^[5]



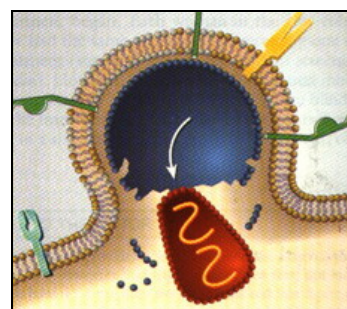
ขั้นตอนที่ 1 CD4-binding site บนเชื้อ HIV-1 จับกับ gp120 ที่ผิวเซลล์ของตัวรับ CD4+ ของเซลล์เจ้าบ้าน



ขั้นตอนที่ 2 เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทั้งใน viral envelope และ CD4 receptor ทำให้ gp120 สามารถจับกับ receptor ที่ผิวเซลล์อื่นๆ ได้แก่ CCR5



ขั้นตอนที่ 3 การจับครั้งที่ 2 นี้ viral envelope จะเข้าไปใกล้กับผิวของเซลล์เจ้าบ้าน ทำให้เกิดการจับกันระหว่าง gp41 บน viral envelope และ fusion domain บนผิวของเซลล์เจ้าบ้าน แล้วเกิดการหลอมรวมกันของผิวเซลล์ทั้งสองในที่สุด



ขั้นตอนที่ 4 ลำดับต่อมาสารพันธุกรรมของไวรัส (viral nucleoid) จะถูกปล่อยเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้าน จากนั้นจึงเริ่มเข้าสู่ขั้นตอนการเพิ่มจำนวน (replication) ต่อไป

รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านของเชื้อ HIV-1^[6]

(available at: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/335/20/1528>)

4. ยาที่ใช้รักษาโรคเอดส์ในปัจจุบัน

จากความรู้เรื่องวงจรชีวิตของเชื้อ HIV ที่กล่าวมาทำให้มีความพยายามในการค้นหายาที่สามารถยับยั้งขั้นตอนต่างๆ ในวงจรชีวิตของเชื้อไวรัสนี้ เพื่อให้เชื้อไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ของเจ้าบ้าน หรือ เพิ่มจำนวนและไปเข้าสู่เซลล์อื่นๆ ของเจ้าบ้านต่อไปได้ ซึ่งปัจจุบันมียา 4 กลุ่มหลักที่ใช้ในการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาโรคเอดส์ในปัจจุบัน รวมทั้งข้อเสียและอาการไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละชนิด^[7]

ชื่อยา	ข้อเสียและอาการไม่พึงประสงค์
ยากลุ่ม NRTIs	lactic acidosis และ hepatic stenosis (พบได้น้อย ยกเว้น d4T) lipodystrophy (โดยเฉพาะ d4T)
Zidovudine (ZDV, AZT)	ภาวะเลือดจาง (1-7%) Neutropenia (2-31%) ปวดศีรษะ (12-18%) อาการคลื่นไส้ (4-26%) Myopathy (6-18%)
Didanosine (ddI)	ตับอ่อนอักเสบ (5-9%) Peripheral neuropathy (2-20%) ท้องเสีย (15-28%)
Stavudine (d4T)	Peripheral neuropathy (13-24%)
Lamivudine (3TC)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ (<10%) ตับอ่อนอักเสบ lactic acidosis (พบน้อย)
Abacavir	Hypersensitivity syndrome (3-5%) ผื่นผิวหนัง (3-5%)
Zalcitabine (ddC)	Peripheral neuropathy (10-30%) ปากอักเสบ (2-17%) ผื่นผิวหนัง (10-20%)
ยากลุ่ม NNRTIs	ดื้อต่อยาได้ง่าย เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา อัตราการเกิด rash reactions สูง เกิดพิษต่อตับโดยเฉพาะ NVP
Nevirapine (NVP)	ตับอักเสบ (3-8%)
Delavirdine (DLV)	ปวดศีรษะ (3-11%)
Efavirenz (EFV)	CNS symptoms (อาการเวียนศีรษะ ภาวะกายใจไม่สงบ ผื่นผดผื่น)
ยากลุ่ม PIs	เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยามาก เกิด Lipodystrophy และ GI intolerance
Saquinavir	เพิ่มระดับเอนไซม์ transaminases (2-6%)
Ritonavir	ชารอบๆปาก (3-6%) ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด (2-8%) เพิ่มระดับเอนไซม์ transaminases (5-6%)
Indinavir	โรคนิ่วไต (3-5%) indirect hyperbilirubinemia (10%)
Nelfinavir	ท้องเสีย ระดับไขมันในเลือดสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง Lipodystrophy
Amprenavir	ผื่น
ยากลุ่ม Fusion inhibitors	
Enfuvirtide	ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (ปวด รอยหนองแดง เป็นก้อน คัน จ้ำเลือด) hypersensitivity reactions เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดบวมจากแบคทีเรีย

หมายเหตุ NRTIs: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, PIs: Protease inhibitors

จากตารางจะเห็นได้ว่า ถึงแม้ในปัจจุบันจะมียาต้านไวรัสออกมามากมายหลายขนาน ซึ่งก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยเป็นอย่างมาก แต่ปัญหาความล้มเหลวในการรักษาโรคเอดส์ก็ยังคงอยู่เนื่องมาจากสาเหตุหลายประการ ทั้งจากตัวยาต้านไวรัสและตัวผู้ป่วย อาทิ ปัญหาการดื้อยา ปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ของยา ปัญหาความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยา และปัญหาราคายา เป็นต้น จึงทำให้จำเป็นต้องค้นคว้าหาต้านไวรัสขนานใหม่ๆ เพื่อช่วยลดปัญหาดังกล่าว

5. แนวทางใหม่ในการพัฒนายาต้านไวรัส

เนื่องมาจากในปัจจุบันได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับวงจรชีวิตของเชื้อ HIV มากขึ้น ประกอบกับเริ่มมีความสนใจในความรู้ใหม่ 2 ด้านด้วยกัน คือ เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) และ Genetic susceptibility of infection disease^[8] หรืออาจกล่าวได้ว่าการแสดงออกของยีนนั้นมีผลต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา รวมถึงมีผลต่อความสามารถของร่างกายในการต้านการติดเชื้อ ทำให้สามารถคิดค้นแนวทางการรักษาใหม่ต่อโรคต่างๆมากขึ้น ตัวอย่างกลุ่มยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ใหม่ซึ่งอยู่ระหว่างการพัฒนา ได้แก่ entry inhibitors (Attachment inhibitors), chemokine receptor antagonists (CCR5 antagonists และ CXCR4 antagonists), integrase inhibitors, การยับยั้งการทำงานของ gag (ยีนสร้างโปรตีนภายในตัวไวรัส: inhibitors of gag processing), regulatory protein antagonists (เช่น Vif inhibitors) และ immune modifier (therapeutic HIV vaccines) แต่ในที่นี้จะกล่าวถึง CCR5 antagonists เท่านั้น

6. ยากลุ่ม CCR5 antagonists

CCR5 coreceptor เป็น G protien-coupled receptor ที่มียีนตั้งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 3 ที่ตำแหน่ง p. 21 (gene accession number u57840) ซึ่งพบมากที่ผิวเซลล์ monocyte, dendritic cell, microglial cell และ T-cell โดยในภาวะปกติของร่างกาย CCR5 coreceptor จะทำหน้าที่จับกับ chemokine เพื่อเกิดกระบวนการสื่อสารและหลั่ง chemokine อื่นๆต่อไป^[9]

เมื่อ HIV-1 เข้าสู่ร่างกายเชื่อดังกล่าวจะอาศัย glycoprotein 120 (gp120) ในการจับกับตัวจับ CD4 บนผิวเซลล์ของ T-cell แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง เป็นผลให้ส่วนของ gp120 จับกับ CCR5 coreceptor และทำให้ส่วนของ gp41 จับกับ fusion receptor (F receptor) ตามลำดับ เกิดกระบวนการที่เรียกว่า viral entry โดยถ้าได้รับเชื้อปริมาณน้อยๆ ร่างกายจะมีความสามารถในการหลั่งสาร chemokine มาแย่งจับที่ coreceptor ได้ แต่หากผู้ป่วยได้รับเชื้อในปริมาณมาก ร่างกายจะไม่สามารถหลั่งสาร chemokine ให้มีความเข้มข้นมากพอที่จะแย่งกับ gp120 ในการจับกับ CCR5 coreceptor เป็นผลให้เชื้อสามารถเข้ามาเพิ่มจำนวนในเซลล์มนุษย์ และเกิดพยาธิสภาพอื่นๆต่อไปได้^[3]

จากการค้นพบดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการวิจัยและพัฒนายาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อ HIV โดยมี CCR5 coreceptor เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์โดย CCR5 coreceptor antagonists แย่งจับกับ CCR5 coreceptor เพื่อป้องกัน gp120 ของเชื้อเข้าจับและเกิดกระบวนการเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านตามวงจรชีวิตปกติของเชื้อ HIV ได้

ในขั้นตอนของการวิจัยและพัฒนาากลุ่มนี้นั้น มีสารที่มีฤทธิ์ดังกล่าวจากหลายบริษัททำการทดลองในสภาวะนอกร่างกาย (in vitro) แล้วพบว่ามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อได้ดี และอาจนำมาทำการทดสอบต่อทางคลินิก (clinical trial) ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของ US FDA และ EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical products) เนื่องจากในกระบวนการขึ้นทะเบียนยาที่ใช้ในการรักษาโรคเอดส์ นั้นสามารถใช้ “ช่องทางเร่งด่วน” (Accelerated approval) ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ จวบจนถึงปัจจุบันสารที่มีฤทธิ์ดังกล่าวทั้งหมดที่ยังอยู่ในช่วงของการวิจัยและพัฒนาทั้งสิ้น สรุปได้ดังนี้

1. Maraviroc (UK-427,857)

ทำการศึกษโดยบริษัท Pfizer ซึ่งถือเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็น CCR5 coreceptor antagonists ตัวแรก โดยเริ่มศึกษาในมนุษย์ตั้งแต่ปี พ.ศ.2546 โดยในการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Maraviroc ขนาด 25 mg วันละครั้ง และขนาด 100 mg วันละ 2 ครั้ง รวมทั้งเปรียบเทียบกับ การรับประทานยาหลอก เป็นเวลา 14 วัน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 25 mg สามารถลด viral load ลงได้ $0.4 \log_{10}$ ($10^{0.4}$ เท่า) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 100 mg สามารถลด viral load ลงได้ $1.4 \log_{10}$ ($10^{1.4}$ เท่า) โดยไม่พบการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงใดๆ

ปัจจุบันยานี้อยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกระยะที่ IIb/III ซึ่งทำการทดลองในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส โดยให้ร่วมกับ AZT (zidovudine, retrovir) และ 3TC (lamivudine, epivir)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Maraviroc และ Efavirenz ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV พบว่าผลการตอบสนองต่อ Maraviroc ไม่ต่ำกว่า (non-inferior) ผลการตอบสนองต่อ Efavirenz ซึ่งจากผลการทดลองนี้ทำให้ US FDA และ EMEA เข้ามามีส่วนร่วมในการวิจัย เพื่อควบคุมมาตรฐาน และหากยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยา จะถือเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม CCR5 antagonists

อย่างไรก็ตาม Maraviroc ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP 3A4 enzyme จึงมีแนวโน้มที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้ โดยเฉพาะยาต้านไวรัสในกลุ่ม Protease inhibitors^[10]

2. Aplaviroc (APL; 873140)

บริษัท GlaxoSmithKline ได้ทำการวิจัยและพัฒนา โดยเริ่มทำการศึกษาในปีพ.ศ.2547 ซึ่งทางผู้วิจัยรายงานว่า ยานี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ค่อนข้างดี จากการทดลองใน

ห้องปฏิบัติการพบว่ายาามีค่าครึ่งชีวิตกว่า 100 ชั่วโมง และสามารถมีฤทธิ์ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส หลังจากหยุดยาครั้งที่ 2 แล้ว 24-48 ชั่วโมง^[11]

อย่างไรก็ตาม ในการทดสอบทางคลินิกระยะที่ IIb นั้น มีรายงานว่าเกิดผลข้างเคียงรุนแรง คือ เกิดความเป็นพิษต่อดับอย่างรุนแรง โดยตรวจพบว่าระดับ AST (Aspartate aminotransferase), ALT (Alanine aminotransferase) และ total bilirubin นั้นสูงขึ้นอย่างผิดปกติ เป็นผลให้ทางคณะผู้วิจัยตัดสินใจยุติการศึกษาไว้ก่อน^[12]

3. Vicriviroc (SCH-D, SCH-417690)

วิจัยและพัฒนาโดยบริษัท Schering Plough โดยได้รับอนุญาตให้ทำการศึกษาในมนุษย์ในปีพ.ศ.2548 แต่ในเดือนตุลาคมของปีเดียวกัน ทางคณะวิจัยได้ยุติการศึกษาลง เนื่องจากผลการศึกษพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพต่ำคือ ไม่สามารถลด viral load ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสได้ ซึ่งทางคณะวิจัยได้ให้ความเห็นว่าขนาดยาที่ใช้ทำการศึกษานั้นต่ำเกินไป และได้เริ่มการศึกษาใหม่โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสอยู่ก่อนแล้วและเสริมยานี้เข้าไปในสูตรการบริหารยา (combination regimen) เดิมของผู้ป่วย ซึ่งปัจจุบันอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิกระยะที่ II^[13]

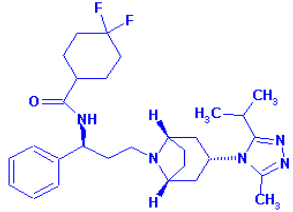
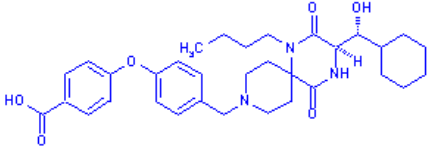
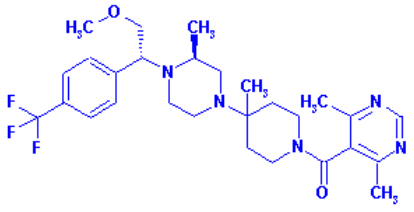
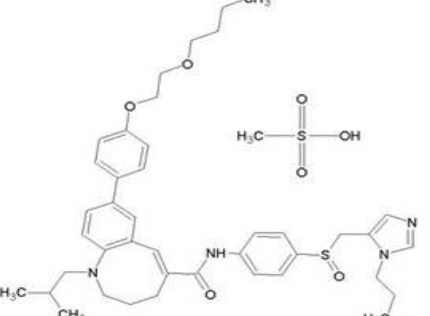
4. TAK-652

บริษัท Takeda ได้พัฒนา TAK-652 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ TAK-779 ขึ้นมา โดยยานี้มีฤทธิ์ในการแย่งจับ CCR5 coreceptor และมีฤทธิ์ในการยับยั้ง viral replication อีกด้วย อย่างไรก็ตาม TAK-779 นั้น มีปัญหา คือ มีชีวประสิทธิผลต่ำเมื่อให้ทางการรับประทาน จึงมีการพัฒนาเป็น TAK-652 ที่มี bioavailability สูงขึ้น และปัจจุบัน ยานี้ยังอยู่ในช่วงของการพัฒนาโครงสร้างเพื่อเพิ่มฤทธิ์อยู่^[14]

ทั้งนี้แนวทางในการพัฒนายาในกลุ่มนี้นั้น ยังแตกแขนงออกไปได้หลายทางด้วยกัน เช่น การใช้ monoclonal antibody (mAb)^[15] หรือการพัฒนาโครงสร้างของ U83A ซึ่งเป็น human chemokine ที่ใช้กำจัด Herpes virus (HHV-6A) ซึ่งมีความชอบในการจับกับตัวรับ (affinity) ต่อ CCR5 coreceptor สูงมาก^[16] รวมทั้งการพัฒนาสารที่สามารถจับกับ CD4 บนผิวของ T-cell เพื่อป้องกันการเกิด interaction กับ glycoprotein ของเชื้อไวรัสได้ เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดอีกหลายประการที่เป็นอุปสรรคต่อการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมทั้งพัฒนายาในกลุ่มนี้ อาทิ ต้นทุนและความเสี่ยงในการศึกษา ความยากในการตรวจวัดประสิทธิภาพของยา รวมทั้งอุปสรรคที่อาจทำให้ยาไม่ได้ผลหลังออกสู่ตลาด เช่น ความผิดปกติที่ CCR5 gene โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของ CCR5 gene แบบ delta 32 base-paired deletion คือมีการขาดหายไปของยีนจำนวน 32 คู่เบส ทำให้มีการสูญเสีย extracellular loop จำนวน 2 loops และ 1 intracellular signaling domain ซึ่งทำให้ยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถเข้าจับได้และออกฤทธิ์ได้^[18] หรือการกลายพันธุ์ของไวรัสไปอาศัย coreceptor ตัวอื่น (เช่น CXCR4) หรือที่เรียกว่า การเกิด viral escape ซึ่งส่งผล

ตารางที่ 2 แสดง candidate ของ CCR5 antagonists^[13]

ชื่อ	สูตรโครงสร้าง	สูตรโมเลกุล	ระยะที่กำลังศึกษา
Maraviroc		C ₂₉ H ₄₁ F ₂ N ₅ O MW: 513.67	Clinical trial phase IIb/III
Aplaviroc*		C ₃₃ H ₄₃ N ₃ O ₆ MW: 577.72	Clinical trial phase IIb
Vicriviroc		C ₂₈ H ₃₈ F ₃ N ₅ O ₂ MW: 533.64	Clinical trial phase IIb
TAK-652		C ₄₁ H ₅₂ N ₄ O ₄ S MW: 696.95	Pre-clinical phase

หมายเหตุ Aplaviroc* ถูกจับการศึกษาแล้ว เนื่องจากพบว่ายา มีพิษต่อตับสูง

ให้เมื่อใช้ยาในกลุ่ม CCR5 antagonists ไปนานๆ ประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาลดลง เนื่องจากในการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า ในสภาวะที่มีการติดเชื้อ HIV นั้น หลังการยับยั้ง CCR5 coreceptor ในระยะเวลานาน จะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลำดับของกรดอะมิโนของ gp120 บนผิวของเชื้อไวรัสเป็นผลให้เชื้อสามารถจับกับ CXCR4 coreceptor ได้และเกิด viral replication ต่อไป^[17]

นอกจากนี้ การสูญเสียการทำงานของ CCR5 coreceptor นั้นยังส่งผลต่อการสูญเสียการเกิดกระบวนการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปในทิศทางหนึ่งสู่ที่ chemotactic agent มีความเข้มข้นมาก(chemotaxis) ซึ่งทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถต่อต้านการติดเชื้อในกลุ่ม west nile virus และอาจเกิดพยาธิสภาพตามมาได้^[19] อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการติดเชื้อในกลุ่ม west nile virus ในประเทศไทย

บทสรุป

การยับยั้งการจับของไวรัส HIV กับ CCR5 coreceptor นับเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจในการต้านไวรัส HIV ทั้งนี้เป็นการช่วยเพิ่มทางเลือกในการรักษาโรคเอดส์ และช่วยลดปัญหาจากการใช้ยาต้านไวรัสชนิดอื่น เช่น ในปัจจุบันมีสารหรือยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกดังกล่าว ได้แก่ maraviroc, aplaviroc, vicriviroc และ TAK-779 ซึ่งทั้งหมดยังอยู่ระหว่างขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการศึกษา ได้พบข้อจำกัดบางประการของยากลุ่มนี้ ได้แก่ ไม่สามารถใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มี polymorphism ของ CCR5 gene เป็นแบบ delta 32 base-paired deletion การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และผลต่อระบบภูมิคุ้มกันร่างกายในการต่อต้านโรคติดเชื้ออื่นๆ เป็นต้น จึงต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป รวมถึงควรมีการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความเป็นพิษทั้งในระยะสั้นและระยะยาวเพิ่มเติมอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update : December 2006 (online). Available at http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp (2 May 2007).
2. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ ณ วันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2550 (online). Available at <http://203.157.15.4/reportaids/070501102224> Mar%2050.doc (2 May 2007).
3. จันทพงษ์ วะสี ไวรัสก่อโรคเอดส์ ใน พิไลพันธ์ พุทธิวัฒน์ ไวรัสวิทยา พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ สำนักพิมพ์อักษรสมัย 2546 : 17.2-17.7.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. How HIV Causes AIDS. Available at <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm> (2 May 2007).
5. Roger JP and David LH. Twenty Years of Therapy for HIV-1 Infection. Nature Medicine. Vol 9. No 7. July 2003: 867-873. (2 May 2007).
6. Levy JA. Infection by Human Immunodeficiency Virus - CD4 Is Not Enough. The New England Journal of Medicine. Vol 335. No 20. November 1996: 1525-1527.
7. Aoki FY and Rosser S. Drugs and Viruses, in: Clive P, Michael G, Morley S, et al (ed). Integrated Pharmacology. 2 ed. China: Masby International Ltd., 2004: 104-107.
8. Shelley S and Adrian VSN. Genetic susceptibility to infectious disease. TRENDS in Microbiology. Vol.11 No.9 September 2003: 445-448.
9. Mary C, Micheal D, Maureen PM, et al. Genetic of HIV-1 i: chemokine receptor CCR5 polymorphism and its consequences. Human molecular genetics. Vol.8 No.10 1999: 1939-1945.

10. Ronald B. FDA and EMEA Will Review Pfizer's Maraviroc for Accelerated Approval in U.S. and Europe (online). Available at http://www.hivandhepatitis.com/recent/2007/021607_b.html. (10 MAY 2007)
11. Kimberly KA, et al. Pharmacokinetics and Short-Term Safety of 873140, a Novel CCR5 Antagonist, in Healthy Adult Subjects. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* July 2005: 2802–2806.
12. GlaxoSmithKline. Statement to HIV Patient Community: Information from GlaxoSmithKline on Changes to Studies of Investigational CCR5 Entry Inhibitor Aplaviroc (GW873140). September 2005.
13. Tagat JR, et al. Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. IV. Discovery of 1-[(4, 6-dimethyl-5-pyrimidinyl) carbonyl]- 4-[4-[2-methoxy-1(R)-4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl-3(S)-methyl-1-piperazinyl]- 4-methylpiperidine (Sch-417690/Sch-D), a potent, highly selective, and orally bioavailable CCR5 antagonist. *J Med Chem.* 2004 May 6; 47(10): 2405-8.
14. Baba M, et al. Isolation and characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to small-molecule CCR5 antagonist TAK-652. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2007; Feb 51(2): 707-715.
15. Changhua J, et al. Novel CCR5 monoclonal antibodies with potent and broad-spectrum anti-HIV activities. *Antiviral Research* 74(2007): 125-127.
16. Catusse J, et al. Inhibition of HIV-1 infection by viral chemokine U38A via high affinity CCR5 interactions with block human chemokine- induced leukocyte chemotaxis and receptor internalisation. *Blood*, 1 May 2007, Vol. 109, No. 9, pp. 3633-3639.
17. Alexandra T, et al. HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(1): 395–400.
18. Janet MM, Dawn K.S, Shoukat H.Q, et al. Host Genes and HIV: The Role of the Chemokine Receptor Gene CCR5 and Its Allele ($\Delta 32$ CCR5). *Emerging Infectious diseases* Vol. 3 No. 3 1997: 261-271.
19. Jean KL, et al. CCR5: no longer a 'good for nothing' gene – chemokine control of West Nile virus infection. *TRENDS in Immunology* Vol.27 No.7 2006. :308-312.