



วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 (หน้า 1-13)

บทความเป็นวิทยาทาน สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยากลุ่มอาร์ทีมิซินิน: จากยาฆ่าเชื้อมาลาเรียสู่สารต้านมะเร็ง ตัวใหม่ (Artemisinins: From antimalarial drugs to anti-cancer agents)

รหัส 1-000-SPU-000-0608-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2551

เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. จุรีย์ เจริญธีรบูรณ์

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากศึกษาบทความนี้แล้ว ผู้อ่านควรจะสามารถ

1. ทราบถึงคุณสมบัติของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินทั้งในแง่โครงสร้างพื้นฐาน การละลาย และฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรีย
2. ทราบฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินและคุณสมบัติต่างๆ คือ เมแทบอลิซึม เภสัชจลนศาสตร์ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาของยากลุ่มนี้

บทคัดย่อ

ยาอาร์ทีมิซินินหรือชิงเหาซู่เป็นสารที่สกัดได้จากพืชในประเทศจีน *Artemisia annua* ยาสามารถฆ่าเชื้อมาลาเรียทุกชนิดรวมทั้งชนิดดื้อต่อยาชนิดอื่น ภายหลังพบว่าอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งในช่องปาก เป็นต้น โดยการให้เหล็กหรือ transferrin ก่อนการให้ยาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยากลุ่มอาร์ทีมิซินินมากขึ้น การใช้ยาอาร์ทีมิซินินร่วมกับยาด้านมะเร็งมาตรฐานช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อยาและยืดอายุผู้ป่วยได้นานขึ้นในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะสุดท้ายสองรายที่ไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว เนื่องจากเป็นยาที่มีการใช้มานานในผู้ป่วยมาลาเรียจำนวนมากพบว่ามีความปลอดภัยสูงและไม่ก่อให้เกิด

อาการข้างเคียง เมื่อสามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อยาต้านมะเร็งชนิดอื่น รวมทั้งมีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ทำให้ยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินเป็นอีกหนึ่งทางเลือกหนึ่งในการใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งมาตรฐานในการบำบัดมะเร็งในอนาคต

คำสำคัญ: ยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินิน ยาฆ่าเชื้อมาลาเรีย สารต้านมะเร็ง

artemisinins, antimalarial drugs, anti-cancer agents

บทนำ

มะเร็ง (cancer) หรือเนื้องอกร้ายเป็นการเจริญเติบโตของเซลล์อย่างรวดเร็วโดยไม่มีขีดจำกัดจนทำให้เกิดเป็นก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ มีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์หรืออวัยวะปกติที่อยู่ใกล้เคียงและทำให้อวัยวะนั้นไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ นอกจากนั้นเซลล์มะเร็งสามารถกระจายหรือแทรกเข้าสู่เนื้อเยื่ออื่นทั่วร่างกายทางกระแสเลือดและน้ำเหลือง¹ และลุกลามไปส่วนอื่นของร่างกายจนทำให้เสียชีวิตในที่สุด เมื่อเกิดขึ้นในอวัยวะใดจะถูกเรียกชื่อตามอวัยวะนั้น เช่น มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเต้านม เป็นต้น จากข้อมูลสำนักงานสถิติระหว่างปี 2542-2547 พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายของอันดับ 1 ของคนไทย พบได้ทุกเพศวัยและมีอัตราการตายรวมสูงขึ้นทุกปี² สำหรับการรักษาทำได้หลายวิธีคือ การผ่าตัด การฉายรังสีและการให้เคมีบำบัด การผ่าตัดและการฉายรังสีเป็นการกำจัดเนื้องอกออกไป ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะที่เหมาะสมกับมะเร็งที่ยังไม่แพร่กระจาย สำหรับการให้เคมีบำบัดเป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านมะเร็ง ซึ่งสามารถทำลายเซลล์มะเร็งต้นตอและเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปได้ การรักษาอาจใช้ร่วมกันมากกว่าหนึ่งวิธีเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี

ปัจจุบันยาต้านมะเร็งมีกลไกแตกต่างกัน โดยครอบคลุมจากยาในกลุ่มฮอร์โมนจนถึงยาที่มีผลต่อเป้าหมายในระดับโมเลกุล ซึ่งเพิ่มทางเลือกในการรักษาขึ้น อย่างไรก็ตามมีโรคมะเร็งเพียงไม่กี่ชนิดที่ประสบความสำเร็จการรักษา เช่น มะเร็งเต้านม เนื่องจากข้อจำกัดของความจำเพาะเจาะจงของยาและการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ความไม่จำเพาะเจาะจงทำให้ยาต้านมะเร็งมีผลข้างเคียงรุนแรง เช่น การกดการทำงานของไขกระดูกมีผลให้ติดเชื้อได้ง่ายและอ่อนเพลีย ความเป็นพิษต่อไต เบื่ออาหาร ผื่นแพ้ ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน เป็นต้น³ ทำให้ผู้ป่วยต้องทรมานต่อการใช้ยาและบางรายเสียชีวิตลงจากผลข้างเคียงของยา การดื้อยาต้านมะเร็งพบได้บ่อยมากทั้งแบบการดื้อยาตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับยา (Inherent resistance) และที่เกิดภายหลังจากการได้รับยาไประยะหนึ่งแล้ว (acquired resistance) โดยมีสาเหตุจากหลายปัจจัย เช่น การเพิ่มการขับยาออก การสร้าง glutathione เพิ่มเพื่อลดพิษของยา และการลด apoptotic response เป็นต้น⁴ รวมทั้งความต้องการลดค่าใช้จ่ายในการรักษาในโรงพยาบาลโดยการทดแทนด้วยยาเตรียมชนิดรับประทานได้ ส่งผลให้มีการค้นคว้าหาต้านมะเร็งตัวใหม่เพื่อให้ได้ยาใหม่ที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง ที่ไม่เกิดการดื้อยา และมีราคาถูกลง ยาจากสมุนไพรเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่ได้รับความสนใจเนื่องจากมีความปลอดภัยสูง

Artemisinins

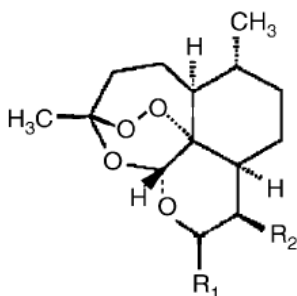
อาร์ทีมิซินิน (artemisinin) หรือ qing hoa zu เป็นสารสำคัญที่สกัดได้จากพืช *Artemisia annua* ซึ่งเรียกว่าทั่วไปในภาษาจีนว่า ชิงเฮา (Qinghoa) หรือ sweet wormwood เป็นพืชที่พบได้ทั่วไปในประเทศจีนและใช้ลดไข้มานานกว่าพันปี artemisinin ถูกค้นพบครั้งแรกในปีค.ศ. 1971 เมื่อประเทศจีนมีการค้นคว้าหายาจากสมุนไพรเพื่อใช้รักษาโรคไข้จับสั่นหรือโรคมาลาเรีย ยาอาร์ทีมิซินินมีโครงสร้างทางเคมีเป็น sesquiterpene lactone โดยมีพันธะเอโนโดเปอร์ออกไซด์ (-O-O-) เป็นส่วนที่สำคัญในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย การสังเคราะห์ยาอาร์ทีมิซินินทำได้ยากมากแต่สามารถสกัดแยกให้บริสุทธิ์ได้ง่ายจากการตกผลึกของสารสกัดจากพืช ยาอาร์ทีมิซินินมีปัญหาในด้านการเตรียมในรูปแบบยาต่าง ๆ เนื่องจากคุณสมบัติที่ละลายได้ไม่ดีทั้งในน้ำและน้ำมัน ทำให้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ขึ้นมาโดยใช้อาร์ทีมิซินินเป็นสารตั้งต้นโดยการเปลี่ยนแปลงที่หมู่ตรงคาร์บอนตำแหน่งที่ 10 เพื่อให้ได้สารที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี เช่น artesunate และ dihydroartemisinin เป็นต้น และสารที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี เช่น artemether และ arteether เป็นต้น แต่เดิมรูปแบบยาเตรียมของยาอาร์ทีมิซินินมีเพียงยารับประทานเท่านั้น แต่ภายหลังการพัฒนาให้สารมีคุณสมบัติการละลายที่เปลี่ยนไปในรูปของอนุพันธ์มีผลทำให้สามารถเตรียมยาได้ในรูปแบบยาเตรียมอื่น เช่น ยาเหน็บทวารหนัก และยาฉีดเข้าเส้นหลอดเลือดดำ เป็นต้น⁵ โครงสร้างของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินแสดงดังรูปที่ 1

ยาอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์สามารถฆ่าเชื้อมาลาเรียได้ทุกชนิด รวมทั้งเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ดื้อยาต้านมาลาเรียชนิดอื่น ๆ และยากลุ่มนี้มีราคาไม่สูงนัก⁵ จึงมีการใช้อย่างแพร่หลายในถิ่นที่มีการระบาดของโรคมาลาเรียรวมทั้งประเทศไทย พบว่ามีผลข้างเคียงต่ำและไม่มีรายงานพิษต่อผู้ใช้มากนัก⁶ แม้ว่าปรากฏการรายงานพิษของ artemether และ arteether ต่อระบบประสาทในสัตว์ทดลอง⁷ ในการรักษามาลาเรียด้วยยากลุ่มอาร์ทีมิซินินพบได้บ่อยว่าคนไข้กลับมีเชื้อมาลาเรียขึ้นภายในช่วง 28 วันที่พักฟื้นในโรงพยาบาล (recrudescence) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบการเกิดเชื้อมาลาเรียที่ดื้อต่อยากลุ่มนี้ อาจเนื่องจากการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรียและการกำจัดยาออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว ทำให้เชื้อมาลาเรียไม่สัมผัสกับยานานจนสามารถพัฒนาให้ทนต่อยาได้มากขึ้น จากคุณสมบัติทั้งหลายดังกล่าวมานี้ทำให้ยากลุ่มอาร์ทีมิซินินเป็นที่สนใจในการศึกษาอย่างกว้างขวางในด้านต่าง ๆ รวมทั้งการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง

ฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินิน

ในปีค.ศ. 1992 Sun และคณะ⁸ ได้รายงานฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเป็นครั้งแรกของอนุพันธ์อาร์ทีมิซินิน นำมาสู่ความสนใจในการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของยากลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องมากมาย ทั้งในห้องปฏิบัติการและการศึกษาเชิงคลินิก พบว่ายากลุ่มนี้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดจากมะเร็งต่อไปนี้ ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งสมอง มะเร็งปอด

มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งผิวหนัง และ มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น ในความเข้มข้นระดับนาโนโมลาร์ถึงไมโครโมลาร์⁹



Artemisinin:	R ₁ : =O R ₂ : -CH ₃
Artemether:	R ₁ : -O-CH ₃ R ₂ : -CH ₃
Arteether:	R ₁ : -O-CH ₂ -CH ₃ R ₂ : -CH ₃
Artesunate:	R ₁ : -O-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH R ₂ : -CH ₃

รูปที่ 1 โครงสร้างของยา artemisinin และอนุพันธ์

เมื่อนำ artesunate มาทดสอบกับเซลล์มะเร็งจำนวน 60 ชนิด ที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งต่าง ๆ ทั้งสิ้น 9 โรค ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งผิวหนัง มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไต มะเร็งรังไข่ มะเร็งสมอง มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเต้านม พบว่ามีเซลล์มะเร็งถึง 55 ชนิดที่ไวต่อยานี้ด้วยความเข้มข้นระดับไมโครโมลาร์ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามความไวต่อยาจากมากไปน้อย ได้แก่ leukemia และ colon cancer cell (IC₅₀ = 1-2 µM) > melanoma, breast, ovarian, prostate, CNS และ renal cancer cell > non-small cell lung cancer cell (IC₅₀ = 26 µM)¹⁰ ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นเดียวกับยาต้านมะเร็งมาตรฐานอื่น ๆ เช่น doxorubicin, vincristine, methotrexate และ hydroxyurea¹⁰ โดยพบว่า artesunate ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า arteether และ artemether¹¹ นอกจากนั้น artesunate สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งจากต่อมไทรอยด์ (medullary thyroid carcinoma cells)¹², เซลล์มะเร็งชนิด Kaposi's sarcoma¹³ และ เซลล์มะเร็งในช่องปาก¹⁴

สำหรับ dihydroartemisinin พบว่ามีฤทธิ์ต้านแบ่งตัวของ glioma cells¹⁵ และ chronic myeloid leukemia K562 cells¹⁶ ขณะที่ยา dihydroartemisinin สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งของ papillomavirus-expressing epithelial cells ในช่องปากสุนัขได้¹⁷ ซึ่งอาจนำมาศึกษาเพื่อใช้ในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกที่เกิดจากการติดเชื้อ papillomavirus ได้ นอกจากนั้นยังพบว่าอนุพันธ์อื่นของ artemisinin มีผลต้านเซลล์มะเร็งได้ด้วย เช่น artelinic acid, sodium artelinate, deoxyartemisinin, artemisitene, deoxyartemisitenone, artemisinic acid, arteannuin B, cyano derivatives, aryl derivatives, dimer derivatives, trimer derivatives และ tetramer derivative เป็นต้น ดังสรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งในมะเร็งชนิดต่าง ๆ ของยากุ่มอาร์ทีมิซินิน*

Tumor type	Cell line	Compound
Leukemia	P388	artemisinin, deoxyartemisinin, cyano and aryl artemisinin derivatives, cyano and aryl dihydroartemisinin derivatives, deoxoartemisinin derivative, deoxoartemisinin derivative dimers and trimer
	CCRF-CEM	artemisinin, artesunate, deoxyartemisitene
	EL4	Deoxoartemisinin derivatives, deoxoartemisinin derivative dimers and trimer
	L1210	cyano and aryl dihydroartemisinin derivatives
	KG-1a	artesunate
	HL-60	artesunate, deoxyartemisitene
	K-562	dihydroartemisinin ¹⁶ , deoxyartemisitene
	RPMI-8226	deoxyartemisitene
	SR	deoxyartemisitene
Ehrlich ascites	EAT/EN2	artemisinin, artesunate, hydroperoxyartemisitene, ethylperoxyartemisitene, 11-hydroxyartemisinin, 11-hydroxy-11-epi-artemisinin, anhydrodihydroartemisinin, formate ester of artemisinin, ketone of artemisinin, dihydroartemisinin, artemether, arteether, artelinic acid, artelinate, artemisitene, 11-epoxide artemisitene, artemisinic acid, arteannuin B, ether dimers of dihydroartemisinin,
CNS tumor	U373	artemisinin, artesunate, dihydroartemisinin ¹⁵
	U-87.MG	artesunate
Lung cancer	A549	cyano and aryl artemisinin derivatives, cyano and aryl dihydroartemisinin derivatives
	HOP-92	deoxyartemisitene
Colon cancer	HT-29	cyano and aryl dihydroartemisinin derivatives, deoxoartemisinin derivatives, deoxoartemisinin derivative dimers and trimer
Breast cancer	MDA-MB-231	artesunate
	MCF-7	Deoxyartemisitene, deoxoartemisinin derivatives, deoxoartemisinin derivative dimers and trimer
	BT-549	deoxyartemisitene
	BC	C-16 derivatives of artemisinin, artemisinin dimer, artemisinin trimer and tetramer
Ovarian cancer	IGROV1	deoxyartemisitene
Epidermoid cancer	KB	C-16 derivatives of artemisinin, artemisinin dimer, artemisinin trimer and tetramer
Prostate cancer	C1A, C2D, C2G, C2H	deoxoartemisinin derivative dimers
Thyroid carcinoma	medulary thyroid carcinoma cells	artesunate ¹²
Choriocarcinoma	BeWo	deoxoartemisinin derivative, deoxoartemisinin derivative dimers and trimer
Oral cancer	HPV-16 transformed human oral epithelial (IHOK) cell line	artemisinin ¹⁴
Various	NCI cell line	Artesunate ¹⁰ , artemisinin derivative dimer

* (ตารางถูกดัดแปลงมาจากตารางในเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9 และเพิ่มเติมข้อมูลให้สมบูรณ์ตามการอ้างอิงข้างต้น)

เหล็กและการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินิน

โครงสร้างที่สำคัญของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินในการต้านมะเร็งมีความสอดคล้องกับการฆ่าเชื้อมาลาเรียคือ พันธะเอนโดเปอร์ออกไซด์ (endoperoxide bridge, -O-O-) ¹⁸ ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารกลุ่ม peroxide สามารถให้ reactive oxygen species ได้ ซึ่งเมื่อมี free ferrous ion (Fe^{2+}) อยู่ด้วยจะเกิดปฏิกิริยาเคมีที่เรียกว่า ปฏิกิริยาเฟนตอน (Fenton reaction)



โดยมีการตั้งสมมติฐานว่า Fe^{2+} ไปเร่งปฏิกิริยาในการสลายของ -O-O- ในโครงสร้างของอาร์ทีมิซินิน ทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่อะตอมของออกซิเจน (O-centered radicals) หรือ alkoxy radicals และเปลี่ยนไปเป็น C-centered radical กับ neutral products ซึ่งเชื่อว่า reactive intermediates เป็นตัวที่ทำให้มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรีย ดังนั้นการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินต่อเซลล์มะเร็งอาจเป็นกลไกเดียวกับการฆ่าเชื้อมาลาเรีย โดยเซลล์มะเร็งมักมีการสะสมของเหล็กในเซลล์และต้องการเหล็กในการเจริญเติบโตในปริมาณที่มากกว่าเซลล์ปกติ ¹⁹ ทำให้มีการนำเอาเหล็กและโปรตีนที่จับเหล็ก (transferrin) มาศึกษาร่วมกับยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง พบว่าเหล็กช่วยเพิ่มฤทธิ์ต้าน CCRF-CEM leukemia cells และ U373 astrocytoma cells ของ artemisinin/artesunate มากขึ้นถึง 1.5 - 10.3 เท่า เทียบกับสถานะที่ไม่มีเหล็ก ²⁰ ขณะที่การให้ holotransferrin ก่อนได้รับ dihydroartemisinin ไม่มีผลต่อเซลล์เต้านมปกติแต่เพิ่มฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเต้านม ²¹ และเพิ่มความไวต่อรังสี (radiosensitivity) ของเซลล์มะเร็ง ¹⁵ นอกจากนั้นพบว่า transferrin เพิ่มฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของ artemisinin ด้วยเช่นกัน ²² และเมื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ขึ้นโดยนำเอา artemisinin มาเชื่อมต่อกับ holotransferrin (artemisinin-tagged holotransferrin) พบว่ามีฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็งมากกว่า artemisinin เดิม ²³

ตัวอย่างรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินในการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น การใช้ artemisinin ปริมาณ 10 มก. ร่วมกับ FeSO_4 ปริมาณ 10 มก. ต่อวันเพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองในสุนัขอายุ 7 ปี พบว่าทำให้ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อหยุดการรักษาพบว่าต่อมน้ำเหลืองเหล่านั้นกลับมีขนาดโตขึ้นและทำให้สุนัขตายในอีก 5 เดือนต่อมา และเมื่อนำมาใช้ในการยับยั้งการสร้างเนื้องอกของมะเร็งชนิดอื่นหลังผ่าตัดในสุนัขอีก 2 ราย โดยช่วงแรกมีการให้ยา artemisinin ร่วมกับ FeSO_4 ในปริมาณเท่าเดิมติดต่อกันเป็นเวลานาน 7-23 วันและตามด้วย artemisinin อย่างเดียวอีก 10 วัน พบว่าไม่เกิดการกลับเป็นใหม่อีกเมื่อติดตามอาการต่อมาในเวลานาน 3-4 เดือน ²⁴

การศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของสารกลุ่มอาร์ทีมิซินินทางคลินิก

ปีค.ศ. 2005 Berger และคณะได้รายงานเป็นครั้งแรกในการใช้ artesunate ร่วมกับยาต้านมะเร็งมาตรฐานเพื่อรักษามะเร็ง metastatic uveal melanoma ระยะที่ 4 ในผู้ป่วย 2 รายที่ใช้ยาต้านมะเร็งมาตรฐานเพียงตัวเดียวแล้วไม่ได้ผล ซึ่งในผู้ป่วยรายแรกเมื่อได้รับยา artesunate ร่วมกับ fotemustine มีการตอบสนองต่อยาแต่ไม่สามารถหยุดการพัฒนาของโรคได้ ส่วนผู้ป่วยรายที่สองพบว่าการใช้ยา artesunate ร่วมกับ dacarbazine ทำให้การดำเนินของโรคลดลงแม้ว่าสุดท้ายได้มีการกระจายตัวของมะเร็งไปที่ม้ามและปอด แต่พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนถึง 47 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยทั่วไปที่ 2-5 เดือน²⁵ เนื่องจากเป็นช่วงแรกของการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้จึงมีการเลือกผู้ป่วยในระยะที่ 4 ซึ่งมีแนวโน้มของการรักษาหายต่ำมาเป็นอาสาสมัครในการศึกษา

เมแทบอลิซึมและเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ยาส่วนใหญ่เปลี่ยนรูปโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450) เป็น dihydroartemisinin²⁶ ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรียได้ดีกว่า artemisinin ถึง 100 เท่า²⁷ โดยมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัด ($t_{1/2}$ elimination) เพียง 45 นาที²⁸ และ dihydroartemisinin ในปริมาณมากกว่า 90% จับกับโปรตีนในกระแสโลหิต (plasma protein)³⁰ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ยาในกลุ่มนี้ทำได้จำกัดเพราะความยากในการวิเคราะห์ปริมาณซึ่งส่วนใหญ่ศึกษาโดยการทดสอบฤทธิ์การฆ่าเชื้อมาลาเรีย สำหรับ artesunate ในรูปแบบรับประทานมีชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ประมาณ 60% ในอาสาสมัครผู้ติดเชื้อมาลาเรีย³¹ โดยเวลาที่พบยาความเข้มข้นสูงสุดในรูป dihydroartemisinin ในช่วงเวลา 1-2 ชั่วโมง^{28, 32, 33} ส่วนยาเตรียมรูปแบบรับประทานของ artemisinin dihydroartemisinin และ artemether นั้นไม่มีค่าชีวอนุเคราะห์สมบูรณ์เพราะไม่มียาเตรียมรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่สามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียในคนไข้อย่างรวดเร็วสอดคล้องกับการดูดซึมและการกำจัดยาอย่างรวดเร็ว³⁴⁻³⁶

การให้ artemether ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อมีค่าชีวอนุเคราะห์สัมพัทธ์ต่ำเมื่อเทียบกับชนิดรับประทาน³⁴ โดยพบว่าประมาณ 10% ของการรักษาโรคมลาเรียชนิดรุนแรงด้วยรูปแบบยาเตรียมเข้ากล้ามเนื้อไม่สามารถกำจัดเชื้อในเลือดได้ ซึ่งสอดคล้องกับการตรวจไม่พบยาในเลือด³⁴ ขณะที่ artesunate รูปแบบยาชนิดเดียวกันให้ค่าชีวอนุเคราะห์สัมบูรณ์มากกว่า 80% และพบยาที่ความเข้มข้นสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมง^{29, 37} มีผลให้ artesunate ใช้รักษาโรคมลาเรียชนิดรุนแรงได้ดีกว่า artemether การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา artemisinin และ dihydroartemisinin รูปแบบยาเหน็บทวารหนักในผู้ป่วยเด็ก พบว่ายาดูดซึมได้เร็ว โดยพบยาที่ความเข้มข้นสูงสุดในช่วง 2 ชั่วโมงและมีค่าชีวอนุเคราะห์สัมพัทธ์ระหว่าง 20-80%^{29, 38, 39}

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในคนตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 และ 3 พบว่าคนตั้งครรภ์สามารถกำจัดยาได้รวดเร็วโดยมีระดับยาในเลือดต่ำกว่าในคนไม่ตั้งครรภ์ในการให้ยา

artesunate ขนาด 4 มก./น้ำหนักตัว(กก.)/วัน ร่วมกับ atovaquone ขนาด 20 มก./น้ำหนักตัว (กก.)/วัน และ proguanil ขนาด 8 มก./น้ำหนักตัว(กก.)/วัน นาน 3 วัน จึงแนะนำให้มีการปรับขนาดยา artesunate ในคนตั้งครรภ์⁴⁰

ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมดเหล่านี้มาจากการศึกษาวิจัยในอาสาสมัครสุขภาพดีหรือผู้ป่วยมาลาเรียเท่านั้น ซึ่งมีผลแตกต่างกันเล็กน้อย โดยอาจใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการบริหารยาเพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยมะเร็ง

อาการไม่พึงประสงค์

อาจพบอาการไม่พึงประสงค์บ้างที่เกี่ยวกับทางเดินอาหาร เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน และมีการแพ้อย่างรุนแรง⁴¹ และการเกิดภาวะเลือดออก⁴² ได้แต่พบน้อยมาก มีรายงานการเกิดพิษของยา artemether และ arteether ทางระบบประสาทพบได้ในสัตว์ทดลองและในเซลล์เพาะเลี้ยง ซึ่งไม่พบในยาตัวอื่นในกลุ่มนี้^{7, 43, 44} โดยพบว่าหนูมีความผิดปกติของการเดินและการสูญเสียการตอบสนองแบบรีเฟล็กซ์ ได้แก่ spinal reflexes, pain response reflexes, brain-stem และ eye reflexes เมื่อได้รับยาในขนาดสูงนาน 8 วัน⁷ อย่างไรก็ตามภายหลังการใช้มากกว่า 30 ปีกับประชากรจำนวนหลายล้านคนด้วยยาเตรียมหลายรูปแบบเพื่อการรักษามาลาเรีย ยังไม่พบการเกิดพิษดังกล่าวของยากกลุ่มนี้ในคนไข้^{45, 46} สำหรับคนตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนแรกควรพิจารณาการให้เป็นพิเศษแม้ว่าจะไม่มีรายงานการเกิดผลต่อทารกในครรภ์

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

ในการรักษามาลาเรียที่ผ่านมา มีการใช้ยาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินร่วมกับยาด้านมาลาเรียกลุ่มอื่น ๆ เช่น การใช้ artesunate กับ mefloquine หรือ การใช้ artemether กับ lumefantrine⁴⁷ เป็นต้น ยังไม่พบการเกิดอันตรกิริยาต่อกัน อย่างไรก็ตามพบว่ายาในกลุ่มอาร์ทีมิซินินกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ไซโตโครม P450 (ชนิด CYP2B6 และ CYP3A4) และโปรตีน MDR1 (multidrug resistance-1 protein) สูงขึ้นในเซลล์ตับและเซลล์ลำไส้เล็ก โดย artemisinin ทำหน้าที่เป็น ligand ของ nuclear receptor 2 ชนิด คือ pregnane X-receptor (PXR) และ constitutive androstane receptor (CAR) ในการกระตุ้นการสร้าง CYP3A4 และ MDR1⁴⁸ โดย CYP3A4 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลต์ยาส่วนใหญ่รวมทั้งยาในกลุ่มเคมีบำบัดบางตัว เช่น doxorubicin, etoposide, paclitaxel และ tamoxifen เป็นต้น นอกจากนั้นพบว่ามีผลยับยั้งการสร้างเอนไซม์ไซโตโครม P450 ชนิด CYP1A2⁴⁹ ซึ่งสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาบางตัวเช่น TCAs (tricyclic antidepressants), caffeine, theophylline, warfarin เป็นต้น ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยากกลุ่มนี้ร่วมกับยาที่ต้องถูกเปลี่ยนแปลงหรือกำจัดออกโดยโปรตีนทั้ง 4 ชนิดนี้ เพราะอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยานี้ได้

สรุป

Artemisinin และอนุพันธ์สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้หลากหลายชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งตับ มะเร็งปอดทั้งชนิด small cells และ non-small cells มะเร็งเต้านม มะเร็งไต มะเร็งเซลล์ประสาท มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งผิวหนัง มะเร็งสมอง มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งในช่องปาก เป็นต้น โดยพบว่าการให้เหล็กหรือ transferrin ก่อนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยากลุ่มอาร์ทีมิซินินมากขึ้น สำหรับฤทธิ์ในการต้านมะเร็งทางคลินิกพบว่าในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง melanoma ชนิดแพร่กระจายในระยะสุดท้าย การใช้ยาอาร์ทีมิซินินร่วมกับยาต้านมะเร็งมาตรฐานช่วยยืดระยะเวลาในการมีชีวิตนานกว่า 10 เท่า เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยในการรักษาด้วยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของยากลุ่มนี้ที่สอดคล้องต่อฤทธิ์ในการต้านมาลาเรียโดยผ่านการเกิด oxidative stress ทำให้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับสารต้านออกซิแดนต์ซึ่งนิยมให้ในผู้ป่วยมะเร็ง เพราะอาจทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งของอาร์ทีมิซินินที่ผ่านการเกิด oxidative stress ลดลงได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานกลไกอื่น ๆ อีกในการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของยากลุ่มอาร์ทีมิซินิน เช่น การยับยั้งการเจริญเติบโต การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด การเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis และความเกี่ยวข้องกับ oncogenes ต่าง ๆ เป็นต้น ซึ่งแตกต่างจากยาต้านมะเร็งอื่นที่มีกลไกออกฤทธิ์เฉพาะเพียงเดียว แม้ว่าผลข้างเคียงของยาจะต่ำแต่ควรระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างของยากลุ่มนี้โดยเฉพาะการใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งอื่น เนื่องจากการกระตุ้นการสร้าง CYP3A4/MDR1 และยับยั้ง CYP1A2

เอกสารอ้างอิง

1. Kopfstein, L, Christofori, G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. Cell Mol Life Sci 2006;63:449-68.
2. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. สถิติสุขภาพ: สาเหตุการตาย. ตารางที่ 2-3. http://service.nso.go.th/nso/data/data23/data23_4.html. Date.
3. Rafi, I. An introduction to use of anticancer drugs. Chapter 4: Complications of cancer therapy. China: Elsevier limited, 2006: 59-74.
4. Rafi, I. An introduction to use of anticancer drugs. Chapter 1: Introduction to anticancer drugs. Drug resistance. China: Elsevier limited, 2006: 2-3.
5. Woodrow, CJ, Haynes, RK, Krishna, S. Artemisinin. Postgrad Med J 2005;81:71-8.
6. Ribeiro, IR, Olliaro, P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. Med Trop (Mars) 1998;58:50-3.
7. Brewer, TG, Peggins, JO, Grate, SJ, et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88 Suppl 1:S33-6.
8. Sun, WC, Han, JX, Yang, WY, et al. [Antitumor activities of 4 derivatives of artemisic acid and artemisinin B in vitro]. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1992;13:541-3.
9. Efferth, T. Molecular pharmacology and pharmacogenomics of artemisinin and its derivatives in cancer cells. Curr Drug Targets 2006;7:407-21.
10. Efferth, T, Dunstan, H, Sauerbrey, A, et al. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. Int J Oncol 2001;18:767-73.
11. Efferth, T, Olbrich, A, Bauer, R. mRNA expression profiles for the response of human tumor cell lines to the antimalarial drugs artesunate, arteether, and artemether. Biochemical Pharmacology 2002;64:617-23.
12. Rinner, B, Siegl, V, Pustner, P, et al. Activity of novel plant extracts against medullary thyroid carcinoma cells. Anticancer Res 2004;24:495-500.
13. Dell'Eva, R, Pfeffer, U, Vene, R, et al. Inhibition of angiogenesis in vivo and growth of Kaposi's sarcoma xenograft tumors by the anti-malarial artesunate. Biochemical Pharmacology 2004;68:2359-66.
14. Oda, D, Habte, T, Yamachika, E. Artemisinin: an alternative treatment for oral cancer. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2004;98:204.
15. Kim, SJ, Kim, MS, Lee, JW, et al. Dihydroartemisinin enhances radiosensitivity of human glioma cells in vitro. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:129-35.

16. Lee, J, Zhou, HJ, Wu, XH. Dihydroartemisinin downregulates vascular endothelial growth factor expression and induces apoptosis in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:213-20.
17. Disbrow, GL, Baege, AC, Kierpiec, KA, et al. Dihydroartemisinin is cytotoxic to papillomavirus-expressing epithelial cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2005;65:10854-61.
18. Woerdenbag, HJ, Moskal, TA, Pras, N, et al. Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to Ehrlich ascites tumor cells. *J Nat Prod* 1993;56:849-56.
19. Shterman, N, Kupfer, B, Moroz, C. Comparison of transferrin receptors, iron content and isoferitin profile in normal and malignant human breast cell lines. *Pathobiology* 1991;59:19-25.
20. Efferth, T, Benakis, A, Romero, MR, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron. *Free Radical Biology and Medicine* 2004;37:998-1009.
21. Singh, NP, Lai, H. Selective toxicity of dihydroartemisinin and holotransferrin toward human breast cancer cells. *Life Sciences* 2001;70:49-56.
22. Sadava, D, Phillips, T, Lin, C, et al. Transferrin overcomes drug resistance to artemisinin in human small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Letters* 2002;179:151-6.
23. Lai, H, Sasaki, T, Singh, NP, et al. Effects of artemisinin-tagged holotransferrin on cancer cells. *Life Sciences* 2005;76:1267-79.
24. Lai, H, C. Singh, Narendra, P. Methods of inhibition or killing cancer cells using an endoperoxide. USA: University of Washington (Seattle, WA), 1996.
25. Berger, TG, Dieckmann, D, Efferth, T, et al. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. *Oncol Rep* 2005;14:1599-603.
26. Haynes, RK. Artemisinin and derivatives: the future for malaria treatment? *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:719-26.
27. Li, ZL, Gu, HM, Warhurst, DC, et al. Effects of qinghaosu and related compounds on incorporation of [G-3H] hypoxanthine by *Plasmodium falciparum* in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77:522-3.
28. Batty, KT, Le, AT, Ilett, KF, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of artesunate for vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:823-7.

29. Ilett, KF, Batty, KT, Powell, SM, et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:23-30.
30. Batty, KT, Ilett, KF, Davis, TM. Protein binding and alpha : beta anomer ratio of dihydroartemisinin in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:529-33.
31. Teja-Isavadharm, P, Watt, G, Eamsila, C, et al. Comparative pharmacokinetics and effect kinetics of orally administered artesunate in healthy volunteers and patients with uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:717-21.
32. Benakis, A, Paris, M, Loutan, L, et al. Pharmacokinetics of artemisinin and artesunate after oral administration in healthy volunteers. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:17-23.
33. Bethell, DB, Teja-Isavadharm, P, Cao, XT, et al. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe Plasmodium falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:195-8.
34. Silamut, K, Newton, PN, Teja-Isavadharm, P, et al. Artemether bioavailability after oral or intramuscular administration in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3795-8.
35. De Vries, PJ, Tran, KD, Nguyen, XK, et al. The pharmacokinetics of a single dose of artemisinin in patients with uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:503-7.
36. Newton, PN, van Vugt, M, Teja-Isavadharm, P, et al. Comparison of oral artesunate and dihydroartemisinin antimalarial bioavailabilities in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1125-7.
37. Nealon, C, Dzeing, A, Muller-Romer, U, et al. Intramuscular bioavailability and clinical efficacy of artesunate in gabonese children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3933-9.
38. Halpaap, B, Ndjave, M, Paris, M, et al. Plasma levels of artesunate and dihydroartemisinin in children with Plasmodium falciparum malaria in Gabon after administration of 50-milligram artesunate suppositories. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:365-8.
39. Koopmans, R, Ha, LD, Duc, DD, et al. The pharmacokinetics of artemisinin after administration of two different suppositories to healthy Vietnamese subjects. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:244-7.

40. McGready, R, Stepniewska, K, Ward, SA, et al. Pharmacokinetics of dihydroartemisinin following oral artesunate treatment of pregnant women with acute uncomplicated falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:367-71.
41. Leonardi, E, Gilvary, G, White, NJ, et al. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:182-3.
42. Orjih, AU. Haemolysis of Plasmodium falciparum trophozoite-infected erythrocytes after artemisinin exposure. *Br J Haematol* 1996;92:324-8.
43. Kamchonwongpaisan, S, McKeever, P, Hossler, P, et al. Artemisinin neurotoxicity: neuropathology in rats and mechanistic studies in vitro. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:7-12.
44. McLean, WG, Ward, SA. In vitro neurotoxicity of artemisinin derivatives. *Med Trop (Mars)* 1998;58:28-31.
45. Van Vugt, M, Angus, BJ, Price, RN, et al. A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:65-9.
46. Kissinger, E, Hien, TT, Hung, NT, et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:48-55.
47. Giao, PT, de Vries, PJ. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:343-73.
48. Burk, O, Arnold, KA, Nussler, AK, et al. Antimalarial artemisinin drugs induce cytochrome P450 and MDR1 expression by activation of xenosensors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Mol Pharmacol* 2005;67:1954-65.
49. Bapiro, TE, Sayi, J, Hasler, JA, et al. Artemisinin and thiabendazole are potent inhibitors of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:755-61.