

ไวรัสไข้หวัดใหญ่และยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบัน

Influenza Virus and Current Anti-influenza Drugs

ศุภกาญจน์ ชำนิ*

ภาควิชาเภสัชเวชและเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

Supakarn Chamni*

Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University, Phayathai Road, Wungmai, Pathumwan, Bangkok 10330

บทคัดย่อ

การแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่หรือไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N9 ในประเทศจีนถือเป็นภาวะคุกคามด้านสุขภาพที่สร้างความตื่นตระหนกและความวิตกกังวลแก่ประชาชนทั่วโลก เกี่ยวกับแนวทางการป้องกันและการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากข้อจำกัดในการผลิตวัคซีนป้องกันโรค ปัญหาการกลายอย่างรวดเร็ว การดื้อยาอย่างรุนแรงของไวรัส การแพร่ระบาดของไวรัสจากสัตว์สู่คนและจากคนสู่คนอย่างรวดเร็วและการอุบัติซ้ำของโรคไข้หวัดใหญ่อย่างสม่ำเสมอ ทำให้นักวิจัยทั่วโลกต่างให้ความสำคัญต่อการพัฒนาสารต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยมุ่งเน้นการพัฒนาสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมการออกจากเซลล์ของไวรัส เอนไซม์ neuraminidase เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในไวรัสไข้หวัดใหญ่ทุกสายพันธุ์ และมีลักษณะของ active site คงที่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแม้ว่าไวรัสจะเกิดการกลาย จึงถือเป็นกลไกที่สำคัญในการควบคุมการแพร่ระบาดและการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่เกิดจากไวรัสทุกสายพันธุ์ รวมถึงสายพันธุ์ที่เพิ่งค้นพบและสายพันธุ์ที่ดื้อยา ปัจจุบันยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ที่ได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายทั่วโลกมีเพียง 2 ชนิด คือ Tamiflu® (อนุพันธ์ของ oseltamivir ในรูปเกลือฟอสเฟต) และ Relenza® (zanamivir) ดังนั้นการค้นหายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่จึงถือเป็นกระบวนการที่จำเป็นต่อการรักษาและป้องกันการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันมีสารสังเคราะห์หลายชนิดที่ได้รับการศึกษาและพัฒนาจนผ่านเข้าสู่กระบวนการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2 และ 3 ได้แก่ favipiravir (T-705), TCAD combo, laninamivir (CS8959), peramivir (RWJ-270201), fludase (DAS181) และ nitazoxanide ซึ่งสามารถใช้ต่อต้านไวรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีแนวโน้มที่จะสามารถใช้เป็นยาต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้ในอนาคต

คำสำคัญ : ไข้หวัดใหญ่; ไข้หวัดนก; ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่; สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase

Abstract

Recently reports of an H7N9 avian influenza outbreak in China have caused the serious global public health concern for the next influenza pandemic control. Lack of effective and sufficient vaccine, frequently viral antigenic drifting, high rate of anti-viral drug resistances, rapid animal-to-human and human-to-human viral transmission and regularly repeating influenza pandemic are an important pitfall for treatment and prophylaxis of influenza infection. Regarding to these provisos, the development of new anti-influenza drugs is significantly an argent need, focusing on the development of new neuraminidase inhibitors. Neuraminidase is a surface glycoprotein enzyme that involves in viral release from host cell. Importantly, the influenza virus neuraminidase active site contains amino acid residues that are conserved in all influenza viral subtypes, including new viral strains and anti-viral drug resistance subtypes. Therefore, neuraminidase is an essential therapeutic target for the discovery and development of anti-influenza therapeutic agents. To date, only two commercially developed anti-influenza drugs, Tamiflu® (the phosphate salt of oseltamivir ethyl ester) and Relenza® (zanamivir) which were approved by US FDA in 1999, are international prescribed to inhibit the activity of neuraminidase meaning to control influenza infection in human. Thus, a number of new synthetic entries having unique structural frameworks and biological properties such as favipiravir (T-705), TCAD combo, laninamivir (CS8959), peramivir (RWJ-270201), fludase (DAS181) and nitazoxanide, are developed as novel neuraminidase inhibitors and are studying in phase II and III clinical trials as the potential neuraminidase inhibitors for treatment and control of the future global influenza outbreaks.

Keywords: influenza; avian influenza; anti-influenza drug; neuraminidase inhibitor

1. บทนำ

โรคไข้หวัดใหญ่ (flu หรือ influenza) คือ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดความผิดปกติต่อระบบทางเดินหายใจ สามารถเกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศทุกวัย โดยเฉพาะผู้ที่ร่างกายอ่อนแอและมีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น เด็ก และผู้สูงอายุ ผู้ที่ได้รับการติดเชื้อจะมีไข้สูงแบบเฉียบพลัน ปวดศีรษะ น้ำมูกไหล และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ในบางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียร่วมด้วย โรคไข้หวัดใหญ่มักจะมีความรุนแรงกว่าไข้หวัดทั่ว ๆ ไป โดยหลังจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยอาจมีโรคแทรกซ้อน เช่น ปอดบวม ไข้เลือดออก หัว

ใจเต้นผิดปกติ และระบบหายใจล้มเหลว ทำให้ระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายทำงานผิดปกติ และอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันการณ์ [1]

ปัจจุบันโรคไข้หวัดใหญ่จัดเป็นปัญหาสุขภาพที่สร้างความตื่นตระหนก และวิตกกังวลไปทั่วโลก เนื่องจากพบการแพร่ระบาดเป็นวงกว้าง (pandemic) และเกิดการอุบัติซ้ำของโรคมาแล้วหลายครั้ง โดยแต่ละครั้งก่อให้เกิดความสูญเสียต่อชีวิตของคนและสัตว์เป็นจำนวนมาก จากประวัติการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่พบว่ามี การแพร่ระบาดอย่างกว้างขวางในโลกครั้งแรกในปี ค.ศ. 1918 เรียก Spanish flu

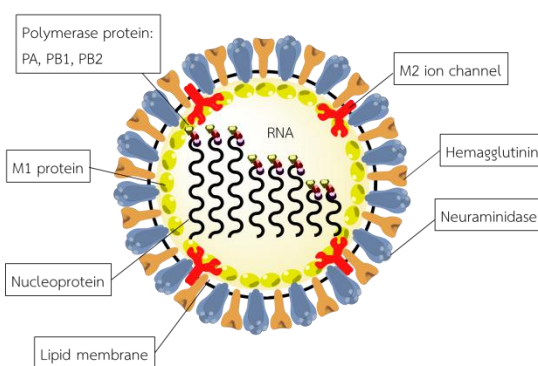
ส่งผลให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากถึง 50-100 ล้านคน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 3-5 ของประชากรทั่วโลก [2] การแพร่ระบาดครั้งล่าสุดเกิดขึ้นในเดือนเมษายน ค.ศ. 2013 โดยพบการระบาดของไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N9 ในประเทศจีน และมีรายงานการกำจัดไก่ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่า 3 แสนตัว พบผู้ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนกอย่างน้อย 82 คน และมีผู้เสียชีวิตแล้วอย่างน้อย 17 คน [3] และในเดือนสิงหาคมปีเดียวกันนี้มีรายงานการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ในประเทศเนปาล ทำให้ต้องทำลายสัตว์ปีกจำนวนหลายหมื่นตัว

2. ไวรัสไข้หวัดใหญ่

ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) คือ อาร์เอ็นเอไวรัส (RNA virus) ในตระกูล *Orthomyxoviridae* โดยอนุภาคไวรัสมีรูปร่างกลม (spherical) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 80-100 นาโนเมตร และมีชั้นไขมันห่อหุ้มเป็นเปลือกด้านนอก จึงจัดไวรัสไข้หวัดใหญ่ ไว้ในกลุ่ม enveloped RNA virus ภายในอนุภาคไวรัสไข้หวัดใหญ่ประกอบด้วยสารพันธุกรรมที่เป็นพอลิเมอร์ของกรดไรโบนิวคลีอิก (RNA) แบบสายเดี่ยวชนิดขั้วลบ (single-stranded, negative-sense RNA genomes) ที่แยกออกเป็นชิ้นส่วนเล็ก ๆ (segment) จำนวน 8 ชิ้น แต่ละชิ้นมีความยาวอยู่ในช่วง 850-2500 นิวคลีโอไทด์ [4]

ไวรัสไข้หวัดใหญ่แบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ, บี และซี (influenza virus subtype A, B and C) ข้อแตกต่างที่สำคัญของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้ง 3 ชนิด คือ ลักษณะของโปรตีน (surface glycoprotein) ที่แทรกตัวอยู่ในชั้นไขมันที่ทำหน้าที่เป็นเปลือกหุ้ม (lipid envelop) ล้อมรอบอนุภาคไวรัส ได้แก่ hemagglutinin (HA) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสและ neuraminidase (NA) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการออกจากเซลล์ของไวรัส

และโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการผ่านเข้าออกของไอออน (ion channel protein) ได้แก่ M2 ion channel (รูปที่ 1) โดยไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (influenza A virus) จะมีหลายสายพันธุ์ตามชนิดของ hemagglutinin และ neuraminidase ที่หลากหลาย และพบว่าเป็นไวรัสที่มีความสำคัญมากกว่าชนิดอื่น ๆ เนื่องจากเป็นสาเหตุหลักของการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ไปทั่วโลก และไวรัสชนิดนี้ยังสามารถเกิดการแพร่ระบาดได้ทั้งในคนและสัตว์หลายชนิด ได้แก่ นก ไก่ เป็ด สุกร ม้า แมว สุนัข แมวน้ำ และปลาวาฬ เป็นต้น ทำให้เกิดการเรียกชื่อโรคไข้หวัดใหญ่ตามสิ่งมีชีวิตที่เป็นพาหะนำโรค เช่น ไข้หวัดนก (bird flu หรือ avian influenza) และไข้หวัดหมู (swine flu) สำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบี (influenza B virus) พบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่เฉพาะในคนเท่านั้น มี hemagglutinin และ neuraminidase เพียงชนิดเดียว โดยทั่วไปพบว่าเป็นสาเหตุของการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในระดับภูมิภาค ในขณะที่ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดซี (influenza C virus) พบการแพร่ระบาดในคนและสุกร แต่มีประวัติการแพร่ระบาดครั้งและมีอาการของโรคไม่รุนแรง [5]



รูปที่ 1 โครงสร้างของไวรัสไข้หวัดใหญ่ : ปรับปรุงจาก [6]

ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอมีลักษณะของระบบพันธุกรรมแยกออกเป็นหลายชิ้นส่วน (multiple genomic segment) ซึ่งแต่ละส่วนทำหน้าที่ควบคุมการผลิตโปรตีนที่สำคัญต่อการดำรงชีวิตของไวรัส ได้แก่ RNA polymerase (PA, PB1 และ PB2), surface glycoprotein (hemagglutinin และ neuraminidase), nucleoprotein (NP), matrix protein (M1 และ M2) และ nonstructural protein (NS1 และ NS2) (รูปที่ 1) นอกจากนี้ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอยังสามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามประเภทของ hemagglutinin และ neuraminidase โดย hemagglutinin สามารถแบ่งได้เป็น 16 ชนิด (H1 to H16 subtype) และ neuraminidase สามารถแบ่งได้เป็น 9 ชนิด (N1 to N9 subtype) จึงทำให้เกิดระบบการเรียกชื่อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอสายพันธุ์ต่าง ๆ โดยการระบุประเภทของ hemagglutinin และ neuraminidase ได้แก่ H1N1 และ H5N1 เป็นต้น โดยไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอทุกสายพันธุ์สามารถเกิดการติดเชื้อและก่อโรคในสัตว์ปีกได้ แต่มีเพียง hemagglutinin ชนิด H1, H2 และ H3 และ neuraminidase ชนิด N1 และ N2 เท่านั้น ที่สามารถเกิดการติดเชื้อและแพร่กระจายระหว่างคนสู่คนได้ โดยปกติเชื้อไข้หวัดใหญ่จะไม่มีการแพร่กระจายข้ามสายพันธุ์ในสิ่งมีชีวิตแต่ละประเภท และไข้หวัดใหญ่ที่เกิดการระบาดในสัตว์จะไม่สามารถถ่ายทอดสู่คนได้โดยตรง แต่ในปัจจุบันพบว่า H5N1, H7N7 และ H9N2 สามารถแพร่กระจายจากสัตว์สู่คนได้ [7] จากสถานการณ์ล่าสุดพบการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N9 ในประเทศจีน พบว่าสัตว์ปีกที่ติดเชื้อจะไม่แสดงอาการของโรค ทำให้คนที่ใกล้ชิดกับสัตว์เหล่านั้นไม่ทราบว่าสัตว์ติดไวรัสไข้หวัดนก จึงไม่มีการป้องกันและส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายของโรคอย่างรวดเร็ว และที่สำคัญคือไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N9 สามารถแพร่กระจายจากสัตว์สู่คนและติดต่อ

จากคนสู่คนได้ ซึ่งถือเป็นภาวะคุกคามจากโรคไข้หวัดนกในรูปแบบที่ไม่เคยปรากฏมาก่อน [8]

3. ปัญหาในการควบคุมการแพร่ระบาดและรักษาโรคไข้หวัดใหญ่

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1900 ถึงปัจจุบัน พบการแพร่ระบาดของโรคจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอหลายครั้ง โดยแต่ละครั้งพบว่าการแพร่ระบาดของโรคเกิดจากไวรัสหลากหลายสายพันธุ์ ได้แก่ H1N1 (Spanish influenza ค.ศ. 1918), H2N2 (Asian influenza ค.ศ. 1957) และ H3N2 (Hong Kong influenza ค.ศ. 1968) เป็นต้น โดยในปี ค.ศ. 2004 เกิดการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 (Bird flu) และพบการแพร่ระบาดของไวรัสจากสัตว์ปีกสู่คนเป็นครั้งแรก และในปี ค.ศ. 2009 เกิดการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H1N1 (Swine flu) ซึ่งพบแพร่ระบาดจากสุกรมาสู่คนเป็นครั้งแรก [9] เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่มีระบบพันธุกรรมแยกออกเป็นหลายชิ้นส่วน (multiple genomic segment) ทำให้มีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมได้หลากหลาย (genetic variation) ส่งผลให้พบการกลายของไวรัสไข้หวัดใหญ่อย่างต่อเนื่อง โดยการกลายของไวรัสสามารถเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ [10] คือ

3.1 การกลายที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบของ hemagglutinin และ neuraminidase เรียกว่า “antigenic drift” ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเพียงเล็กน้อย และไม่มากพอที่จะทำให้ชนิดของ hemagglutinin และ neuraminidase เปลี่ยนแปลงไป โดยการกลายในลักษณะนี้จะทำให้ไวรัสมีความแข็งแรงมากขึ้นและสามารถเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) ได้ ทำให้เกิดการแพร่ระบาดของไวรัสระหว่างสิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกันได้ (horizontal spread)

3.2 การกลายที่เกิดจากการรวมตัวของรหัสพันธุกรรม (reassortment) ระหว่างไวรัส 2 สายพันธุ์หรือมากกว่า (co-infection) ที่อาศัยอยู่ในเซลล์เจ้าบ้านเซลล์เดียวกัน ทำให้เกิดไวรัสสายพันธุ์ใหม่ (hybrid strain) ที่มีแตกต่างจากสายพันธุ์เดิมอย่างชัดเจน การกลายในลักษณะนี้เรียกว่า “antigenic shift” ซึ่งมักพบในกรณีที่ไวรัสสามารถแพร่กระจายระหว่างสิ่งมีชีวิตต่างชนิดกัน เช่น ระหว่างสัตว์สู่คน (vertical spread) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ hemagglutinin และ neuraminidase เกิดเป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ ซึ่งไม่สามารถควบคุมการติดไวรัสได้โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่เดิมตามธรรมชาติ

การกลายทั้ง 2 รูปแบบ ถือเป็นปัญหาที่สำคัญในการรักษาและควบคุมการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ โดยการกลายจะส่งผลให้เกิดการพัฒนาสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่อยู่ตลอดเวลา ทำให้ไวรัสมีความแข็งแรงมากขึ้น จึงเกิดปัญหาในการรักษาเนื่องจากไวรัสมีการดื้อยา (drug resistance) และทำให้ระบบการควบคุมโรคไข้หวัดใหญ่โดยการฉีดวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร เนื่องจากการแพร่ระบาดของโรคเกิดจากไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่ยังไม่มีการพัฒนาวัคซีนเพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกัน และการผลิตวัคซีนเป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยเวลาในการผลิต จึงทำให้ปริมาณวัคซีนไม่เพียงพอต่อความต้องการเมื่อเกิดการแพร่ระบาดของโรค ส่งผลให้การควบคุมการแพร่กระจายของโรคและการรักษาทำได้ยากขึ้น

4. ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่

การแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ถือเป็นปัญหาสำคัญที่ทั่วโลกต่างให้ความสนใจ เนื่องจากส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยในการดำรงชีวิตและสร้างความ

เสียหายทางเศรษฐกิจ โดยในแต่ละครั้งของการแพร่ระบาดได้ก่อให้เกิดความสูญเสียทั้งชีวิตต่อคนและสัตว์เศรษฐกิจ เช่น เป็ด ไก่ และหมู จำนวนหลายล้านชีวิต ปัญหาอันเนื่องมาจากการพัฒนาและการผลิตวัคซีนไม่เพียงพอต่อความต้องการ ทำให้ทั่วโลกต่างให้ความสนใจในการหาแนวทางป้องกันและควบคุมการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยมุ่งเน้นที่การค้นหายารักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่สามารถผลิตได้ในปริมาณมาก และใช้ได้กับเชื้อไวรัสสายพันธุ์ต่าง ๆ ทั้งสายพันธุ์ที่เกิดขึ้นใหม่และสายพันธุ์ที่พบการดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยในปัจจุบันมีสารเคมีหลายชนิดที่ได้รับการคิดค้นและพัฒนาจนสามารถใช้เป็นยาในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ ได้แก่ amantadine, rimantadine, ribavirin, zanamivir และ oseltamivir เป็นต้น [11,12] (ตารางที่ 1)

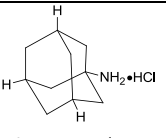
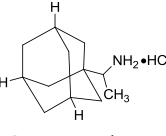
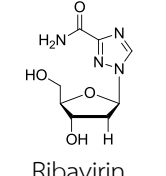
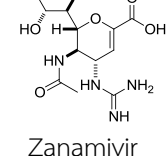
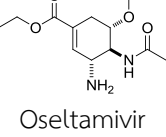
4.1 ยาต้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein

การคิดค้นและพัฒนายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่เริ่มต้นขึ้นในช่วงกลางคริสต์ศตวรรษที่ 20 โดยยาด้านไวรัสที่ได้รับการพัฒนาขึ้นเป็นกลุ่มแรก คือ ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein ได้แก่ amantadine เริ่มจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1967 ภายใต้ชื่อทางการค้า Symmetrel® และ rimantadine เริ่มจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1994 ภายใต้ชื่อทางการค้า Flumadine® โดย M2 protein จะทำหน้าที่เสมือนเป็น ion channel ที่ควบคุมการไหลผ่านเข้าออกของโปรตอน (H⁺) เพื่อรักษาสภาวะความเป็นกรดให้สมดุลภายในอนุภาคไวรัส โดยในสภาวะที่ภายในอนุภาคไวรัสมีความเป็นกรด เปลือกหุ้ม (envelop) อนุภาคไวรัสจะแยกตัว (dissociation) เกิดการปลดปล่อย ribonucleoprotein complex เข้าสู่ cytoplasm ของเซลล์สิ่งมีชีวิตที่รับการติดเชื้อ (host cell) จากนั้นไวรัสจะ

สามารถสร้างสารพันธุกรรมของตัวเอง (RNA polymerization) และเจริญเติบโตแพร่กระจายต่อไปได้ [13] โดย amantadine และ rimantadine จะทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ M2 protein (M2 ion channel inhibitor) เพื่อระงับการปลดปล่อย ribonucleoprotein complex ออกจากอนุภาคไวรัส อย่างไรก็ตาม พบปัญหาของการใช้ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein โดยยาชนิดนี้จะใช้รักษาได้เฉพาะโรคไข้หวัดใหญ่ที่เกิดจาก

ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอเท่านั้น เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบีไม่มี M2 protein และยาจะใช้ได้ผลในกรณีที่ผู้ป่วยที่ได้รับการติดเชื้อในระยะเริ่มต้น ปัญหาที่สำคัญคือพบการดื้อยาของไวรัสอย่างรุนแรง ทำให้ในปัจจุบันหลาย ๆ ประเทศยกเลิกการใช้ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ทั้งในคนและสัตว์ [14]

ตารางที่ 1 ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่

โครงสร้างทางเคมีและชื่อยา	ชื่อทางการค้า	ชนิดของไวรัส	กลไกการยับยั้ง	ปีที่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA	บริษัทผู้ผลิต
 Amantadine	Symmetrel®	Influenza A	M2 protein inhibitor	1966	Endo Pharmaceuticals
 Rimantadine	Flumadine®	Influenza A	M2 protein inhibitor	1993	Forest Pharmaceuticals
 Ribavirin	Virazole®	Influenza A & B	Imp dehydrogenase	1998	Valeant Pharmaceuticals
 Zanamivir	Relenza®	Influenza A & B	Neuraminidase inhibitor	1999	GlaxoSmithKline
 Oseltamivir	Tamiflu®	Influenza A & B	Neuraminidase inhibitor	1999	Hoffmann-La Roche

หมายเหตุ : รวบรวมจาก [11,12] และเว็บไซต์ <http://www.dailymed.nlm.nih.gov>

4.2 ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ inosine 5'-monophosphate (Imp) dehydrogenase

Ribavirin เป็นสารเคมีที่ไม่พบในธรรมชาติ และถูกสังเคราะห์ขึ้นเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1972 โดยมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ guanosine ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของสารพันธุกรรมในอนุภาคของอาร์เอ็นเอไวรัส จากการศึกษาพบว่า ribavirin มีฤทธิ์ในการฆ่าไวรัสและสามารถใช้ในการต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอและบีได้ โดย ribavirin ทำหน้าที่เป็น pro-drug เมื่อผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) จะสามารถเข้าแทนที่ตำแหน่งของ guanosine ได้ ทำให้สามารถยับยั้งการทำงานของ inosine 5'-monophosphate (Imp) dehydrogenase ซึ่งใช้ในการสร้าง GTP เพื่อเป็นแหล่งพลังงานในกลไกการสังเคราะห์ RNA ของไวรัส การขาด GTP ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้างกระบวนการ transcription และ genome replication ในการเจริญเติบโตต่อไปได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าการใช้ยาชนิดนี้มีผลข้างเคียง (side effect) ที่เป็นอันตรายอย่างร้ายแรง โดยอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง (haemolytic anaemia) และมีความเสี่ยงต่อการก่อให้เกิดการกำเนิดทารกวิรูป (teratogenic) [12,15]

4.3 ยาด้านเชื้อไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase

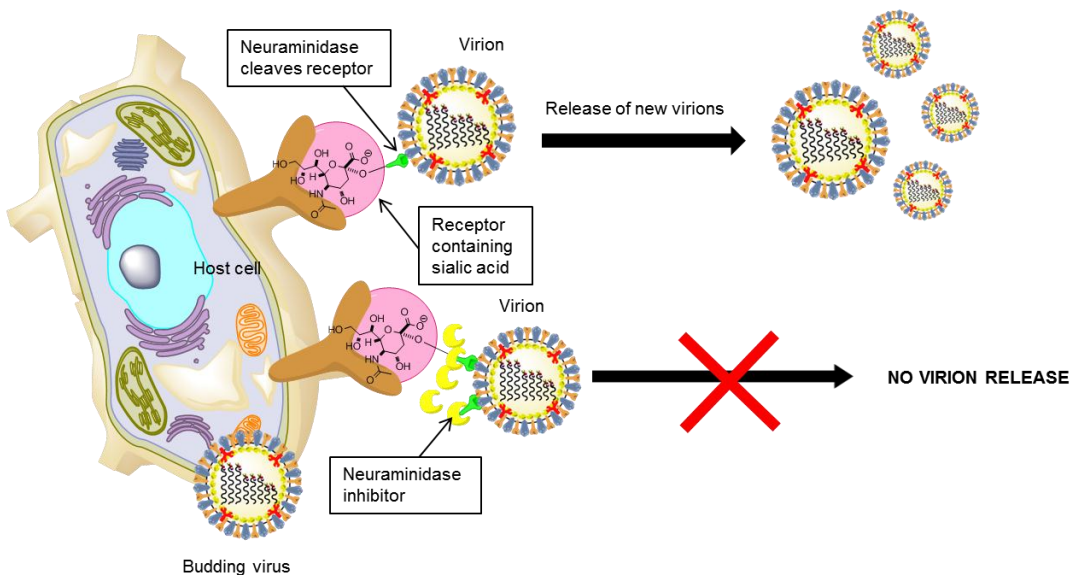
ปัจจุบันยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ทั่วโลกนิยมใช้และยอมรับว่ามีความปลอดภัย โดยสามารถรักษาอาการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือ ยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ผลิตโดยไวรัสไข้หวัดใหญ่ หน้าที่หลักของเอนไซม์ชนิดนี้ คือ ทำการตัดพันธะ glycoside linkage ที่เชื่อมระหว่าง sialic acid (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวที่พบได้ในเนื้อเยื่อระบบ

ทางเดินหายใจส่วนต้น (upper respiratory tract) ของเซลล์เจ้าบ้านกับโปรตีนที่บริเวณผิวของเปลือกหุ้ม (envelop glycoprotein) อนุภาคไวรัส ทำให้ไวรัสสามารถเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านได้ [16] ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้จะทำให้ไวรัสไข้หวัดใหญ่หยุดการแพร่กระจายไปยังเซลล์ข้างเคียง ปัจจุบันเอนไซม์ neuraminidase ถือเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาเพื่อรักษาและควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากเอนไซม์ชนิดนี้สามารถพบได้ทั้งในไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอและบี โดยเอนไซม์ neuraminidase ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทุกสายพันธุ์จะมี active site ที่เหมือนกัน ทำให้สามารถใช้ยาประเภทนี้ในการรักษาไข้หวัดใหญ่ที่เกิดจากไวรัสได้ทุกสายพันธุ์ รวมถึงสายพันธุ์ที่เกิดการกลายและสายพันธุ์ที่พบการดื้อยา [17]

ปัจจุบันยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase มีอยู่เพียง 2 ชนิด ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้จัดจำหน่ายสู่ท้องตลาดทั่วโลกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 ได้แก่ zanamivir ซึ่งเป็นยาด้านเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดแรก คิดค้นโดยบริษัท Biota และจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า Relenza® และ oseltamivir ซึ่งพัฒนาขึ้นโดยบริษัท Gilead Sciences จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า Tamiflu® โดยยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้ง 2 ชนิด มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกับ sialic acid (โครงสร้างของ sialic acid อยู่ในรูปที่ 2 และโครงสร้างของ zanamivir และ oseltamivir อยู่ในตารางที่ 1) ทำให้สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase โดยการเข้าแทนที่ sialic acid และส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านได้ ซึ่งการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

neuraminidase ถือเป็นกลไกที่มีประสิทธิภาพในการหยุดการเจริญเติบโตของไวรัสและควบคุมการแพร่

กระจายของไวรัสไปยังเซลล์อื่น ๆ [18]



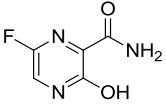
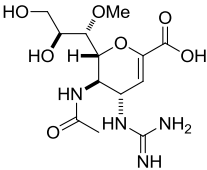
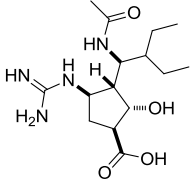
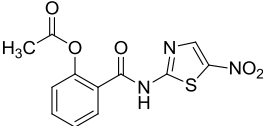
รูปที่ 2 กลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase : ปรับปรุงจาก [17]

อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายาทั้ง 2 ชนิด จะสามารถใช้ในการรักษาและควบคุมการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ปัญหาสำคัญที่พบเป็นประจำในยาต้านไวรัสคือปัญหาการดื้อยา [19] ซึ่งพบมากในการใช้ยา oseltamivir [20] แม้ว่าการใช้ยา zanamivir จะพบปัญหาการดื้อยาน้อยกว่ายา oseltamivir และสามารถใช้ต่อต้านไวรัสที่ดื้อต่อยา oseltamivir ได้ดี [21] แต่ยา zanamivir ก็มีข้อจำกัดในเรื่องวิธีการใช้ยา โดยต้องฉีดพ่นเข้าสู่โพรงจมูก ซึ่งทำได้ไม่สะดวกในผู้ป่วยที่หมดสติ การให้ยาด้วยการฉีดพ่นเข้าสู่โพรงจมูกจะช่วยให้ยามีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ที่สูงขึ้น สามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้มากขึ้น เนื่องจากการใช้ยา zanamivir โดยการกิน (oral administration) จะมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำ โดยตัวยาจะสามารถเข้าสู่กระแสเลือดได้เพียง 2-3 % เท่านั้น [22]

5. ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่

ปัจจุบันมีสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase หลายชนิดที่ได้รับการพัฒนาจากบริษัทผู้ผลิตยาระดับโลก ได้แก่ Biota, Sinica, Hoffmann-La Roche, Toyama Chemical และ BioCryst เป็นต้น ผ่านเข้าสู่กระบวนการทดสอบทางคลินิกในขั้น 1, 2 และ 3 (clinical trial phase I, II, III) ซึ่งเป็นการทดสอบกับผู้ป่วยในระดับต่าง ๆ ก่อนที่จะผลิตเป็นยาเพื่อจำหน่ายออกสู่ท้องตลาด ตัวอย่างสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ที่อยู่ในขั้นตอนการทดสอบทางคลินิกในขั้นที่ 2 และ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา เช่น favipiravir (T-705), TCAD combo (ประกอบด้วย amantadine, ribavirin และ oseltamivir), laninamivir (CS8959), peramivir (RWJ-270201), fludase (DAS181) และ nitazoxanide [23] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่ที่กำลังพัฒนาในระดับคลินิก

Neuraminidase inhibitor	โครงสร้างทางเคมี	บริษัทผู้ผลิต	ระดับการพัฒนา	กลไกในการต้านไวรัส	วิธีการใช้ยา
Favipiravir		Toyama Chemical	Phase II	Polymerase inhibitor	Oral
TCAD combo	amantadine, ribavirin และ oseltamivir	ADAMAS	Phase II	Viral replication inhibitor	Oral
Laninamivir		Biota	Phase III	Transition-state analogue inhibitor	Single inhalation
Peramivir		BioCryst	Phase III	Transition-state analogue inhibitor	Intravenous
Fludase	Recombinant protein	NexBio	Phase II	Attachment inhibitor	Inhalation
nitazoxanide		Romark	Phase II	Immuno-modulatory	Oral

หมายเหตุ : รวบรวมจาก [18,23]

ในกลุ่มสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่นี้ พบว่า peramivir และ laninamivir ได้ผ่านเข้าสู่การทดสอบทางคลินิกในขั้นที่ 3 ซึ่งถือเป็นขั้นสุดท้ายก่อนที่จะได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายเป็นยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดย peramivir เป็นสารต้านเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่แบบฉีดเข้าเส้นเลือดชนิดแรก ซึ่งได้รับการพัฒนาขึ้นโดยบริษัท Biocryst

Pharmaceuticals โดยมี cyclopentane เป็นโครงสร้างหลักของโมเลกุลซึ่งถือเป็นข้อแตกต่างทางเคมีที่เด่นชัดเมื่อเปรียบเทียบกับ zanamivir และ oseltamivir ที่ใช้เป็นสารต้นแบบ (drug leads) จุดเด่นของ peramivir คือการใช้โดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือด (intravenous, IV) ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาโดยการ

พ่นยาเข้าสู่โพรงจมูกและการกิน ได้แก่ เด็ก ผู้ป่วยโรค หอบหืด และผู้ป่วยที่หมดสติ เป็นต้น ที่สำคัญ peramivir สามารถต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ติดต่อ ยา oseltamivir และยังพบว่า การฉีด peramivir เข้าสู่ กล้ามเนื้อ (intramuscular, IM) ภายใน 24-48 ชั่วโมง ก่อนการติดเชื้อ สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัด ใหญ่สายพันธุ์ H1N1 และ H3N2 ได้อย่างมี ประสิทธิภาพ ในการทดสอบทางคลินิกขั้นที่ 3 ได้ ทำการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ peramivir ในรูปแบบการฉีดเข้าเส้นเลือดที่ปริมาณ 600 มิลลิกรัม จำนวน 1 ครั้งต่อวัน หรือปริมาณ 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้งต่อวัน ซึ่งในปัจจุบัน peramivir ได้รับการอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศ ญี่ปุ่นและเกาหลี ภายใต้ชื่อทางการค้า Rapiacta® และ Peramiflu® ตามลำดับ [18,24]

ในขณะที่ laninamivir ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ zanamivir พบว่าสามารถเกิดอันตรกิริยากับกรด อะมิโนที่บริเวณ active site ของเอนไซม์ neuraminidase ได้เหมือนกับ zanamivir และ oseltamivir จุดเด่นของ laninamivir คือ การมีระยะเวลาในการ ออกฤทธิ์ที่ยาวนาน ซึ่งคาดว่าเพราะ laninamivir สามารถคงตัวอยู่ในปอดได้ดี ทำให้ไม่ต้องพ่นยาเข้าสู่ โพรงจมูกหลายครั้งในระหว่างการรักษา และสามารถ ต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ติดต่อยา oseltamivir ได้ อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันได้ศึกษาถึงปริมาณ laninamivir ที่มีความปลอดภัยในการรักษาซึ่งอยู่ ระหว่าง 20-40 มิลลิกรัมต่อการสูดดม 1 ครั้ง และ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 เป็นต้นมา laninamivir ได้รับการ อนุญาตให้จำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น ภายใต้ชื่อทาง การค้า Inavir® [18,25]

จากตารางที่ 2 favipiravir และ nitazoxanide มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างจาก zanamivir และ oseltamivir โดยสิ้นเชิง โดยมี

โครงสร้างหลักเป็นสารประกอบอะโรมาติกที่มีอะตอม ของไนโตรเจน (N) และซัลเฟอร์ (S) เป็นองค์ประกอบ (heterocyclic aromatic compound) ซึ่งสามารถใช้ ต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ติดต่อยา zanamivir และ oseltamivir ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดย favipiravir สามารถยับยั้งกระบวนการ RNA polymerase ของ ไวรัสได้อย่างจำเพาะเจาะจง ในขณะที่ nitazoxanide จะทำหน้าที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) ของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยพบว่าสามารถลดความรุนแรงของโรคไข้หวัดใหญ่ ได้ภายใน 21 ชั่วโมง หลังจากการใช้ nitazoxanide ในสัตว์ทดลอง [23]

ในจำนวนสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่ที่กำลังพัฒนาในระดับ คลินิก fludase ถือเป็นสารที่มีลักษณะแตกต่างจาก สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดอื่น ๆ โดย fludase เป็นโปรตีนที่ได้จากการ ดัดแปลง catalytic domain ของเอนไซม์ sialidase และออกฤทธิ์ที่เซลล์เจ้าบ้านไม่ใช่ที่อนุภาคไวรัส โดย จะทำลาย sialic acid receptor ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ ของเซลล์เจ้าบ้าน ทำให้ไวรัสไข้หวัดใหญ่ไม่สามารถเข้า สู่เซลล์เจ้าบ้านได้ โปรตีน fludase สามารถผลิตได้เป็น จำนวนมากจากการตัดต่อยีนและแสดงออกใน *Escherichia coli* ซึ่งในอนาคตสามารถใช้โปรตีน fludase เพื่อการป้องกันการแพร่ระบาดและรักษาโรค ไข้หวัดใหญ่ได้ [26]

6. แนวโน้มการคิดค้นและพัฒนาายาด้านไวรัส ในอนาคต

จากการแพร่ระบาดของที่รุนแรงและการกลับมา ของโรคไข้หวัดใหญ่อย่างสม่ำเสมอ ประกอบกับข้อ จำกัดในการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันโรค ปัญหาการดื้อ ยา และการกลายของไวรัสไข้หวัดใหญ่อย่างรวดเร็ว

ทำให้นักวิจัยทั่วโลกต่างให้ความสนใจในการค้นหาวิจัยและพัฒนาายาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่อย่างต่อเนื่องเพื่อสร้างองค์ความรู้ใหม่ให้เพียงพอต่อการรักษา และรับมือกับการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ที่อาจเกิดขึ้นได้ในอนาคตอันใกล้ โดยงานวิจัยในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การค้นหาสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ซึ่งสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของไวรัสได้ ทั้งไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอและบี รวมถึงไวรัสที่เกิดการกลายและดื้อยา โดยสามารถแบ่งงาน วิจัยออกเป็น 3 รูปแบบ [27] ได้แก่

6.1 การพัฒนากระบวนการทางเคมีเพื่อสังเคราะห์ยาในระดับอุตสาหกรรม มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิตยา สามารถผลิตยาได้ในปริมาณมาก รวดเร็ว มีความปลอดภัยในการผลิต และใช้ต้นทุนในการผลิตต่ำ เช่น การใช้ D-xylose ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีราคาถูกเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ oseltamivir แทนการใช้ shikimic acid เพื่อช่วยลดต้นทุนและขั้นตอนในการผลิต [28] และการพัฒนากระบวนการสังเคราะห์ oseltamivir โดยปราศจากสาร azide ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีพิษและว่องไวต่อการระเบิด เพื่อให้กระบวนการผลิตในโรงงานอุตสาหกรรมมีความปลอดภัย [29] ส่งผลให้สามารถสังเคราะห์ยาได้ในปริมาณมากขึ้น (large scale synthesis)

6.2 การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของ zanamivir ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็น pyran ring และอนุพันธ์ของ oseltamivir ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็น cyclohexene ring เพื่อให้ได้สารต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น สามารถดูดซึมเข้าสู่เซลล์ได้ดี ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องใช้ยาในปริมาณมาก และลดปัญหาผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ หรืออาจรุนแรงถึงขั้นมีอาการตับอักเสบ ลมชัก และประสาทหลอน รวมทั้งสามารถใช้ยับยั้งการเจริญเติบโตของ

ไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่เกิดจากการกลาย (antigenic drift และ antigenic shift) และการดื้อยา [30] ตัวอย่าง เช่น การค้นพบ laninamivir ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ zanamivir ที่สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ทำให้ผู้ป่วยสามารถลดความถี่ในการใช้ยา และการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ oseltamivir ในรูปไดเมอร์ (dimer) และไตรเมอร์ (trimer) เพื่อให้ยามีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ที่ดีขึ้น [31]

6.3 การออกแบบและสังเคราะห์สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่ที่มีโครงสร้างหลักแตกต่างจาก zanamivir และ oseltamivir โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 เป็นต้นมา งานวิจัยเพื่อค้นหาสารต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้อยู่ในความสนใจและมีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว ดังจะเห็นได้จากจำนวนสิทธิบัตร บทความวิจัย และบทความปริทัศน์ที่ได้รับการเผยแพร่เป็นจำนวนมาก โดยงานวิจัยที่ได้รับการเผยแพร่ส่วนใหญ่เป็นการบูรณาการองค์ความรู้ทางด้านเทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) เคมีเชิงสังเคราะห์ (synthetic chemistry) และเคมีคำนวณเชิงคอมพิวเตอร์และฟิสิกส์ (computational and physical chemistry) เพื่อใช้ในการออกแบบโครงสร้างสารเคมีที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ที่มีประสิทธิภาพสูงสุด โดยพบว่านักเคมีให้ความสนใจศึกษาสารที่มีโครงสร้างหลักรูปแบบต่าง ๆ เช่น สารประกอบไฮโดรคาร์บอนชนิดวงแหวน 5 อะตอมคาร์บอน (5-membered ring hydrocarbons) ได้แก่ cyclopentane และ cyclo-pentene สารประกอบวงแหวน 5 อะตอมที่มีไนโตรเจน (N) และซัลเฟอร์ (S) เป็นองค์ประกอบ (5-membered ring heterocyclic compounds) ได้แก่ อนุพันธ์ของ pyrrolidine และอนุพันธ์ของ thiazolidine ตามลำดับ และสารประกอบอะโรมาติก ได้แก่ อนุพันธ์ของ benzoic acid [27] ซึ่งพบว่าสาร

ด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่บางชนิดสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ได้ในหน่วยนาโนโมลาร์ และสามารถต่อต้านไวรัสที่เกิดจากการกลายและดื้อต่อยา oseltamivir ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

7. สรุป

จากรายงานการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N9 ในปี ค.ศ. 2013 ที่ประเทศจีน ได้สร้างความตื่นตระหนกและความหวาดวิตกให้แก่ประชาชนทั่วโลก เนื่องจากสัตว์ปีกที่ติดเชื้อจะไม่แสดงอาการที่ชัดเจน และไวรัสจะไม่ทำให้สัตว์ปีกเสียชีวิต จึงไม่สามารถระบุภาวะการติดเชื้อ ทำให้ไวรัสเกิดการแพร่ระบาดโดยไม่สามารถควบคุมได้ ที่สำคัญคือไวรัสชนิดนี้สามารถถ่ายทอดจากสัตว์สู่คน และระบาดจากคนสู่คนได้ จากปัญหาการกลับมาของโรคอย่างสม่ำเสมอ รวมถึงการกลายและการดื้อยาของไวรัสไข้หวัดใหญ่ ทำให้การค้นหาและพัฒนาายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นเรื่องจำเป็นอย่างเร่งด่วน และได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลก โดยงานวิจัยส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การค้นหาสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบได้ในไวรัสไข้หวัดใหญ่ทุกสายพันธุ์ และมีบทบาทสำคัญต่อการแพร่กระจายของไวรัสไข้หวัดใหญ่ไปสู่เซลล์ข้างเคียง การพัฒนากระบวนการสังเคราะห์ยาที่มีประสิทธิภาพ ต้นทุนการผลิตต่ำ และการค้นหาสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ชนิดใหม่ ที่สามารถต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ถือเป็นแนวทางที่สำคัญเพื่อการป้องกันและรักษา เพื่อลดความเสี่ยงด้านสุขภาพ และลดความสูญเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการอุบัติซ้ำของโรคไข้หวัดใหญ่ในอนาคตอันใกล้

8. เอกสารอ้างอิง

- [1] Morens, D.M., Taubenberger, J.K. and Fauci, A.S., 2008, Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness, *J. Infect. Dis.* 198: 962-970.
- [2] Johnson, N.P. and Mueller, J., 2002, Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic, *Bull. Hist. Med.* 76: 105-115.
- [3] Li, Q., Zhou, L., Zhou, M., *et al.*, 2013, Preliminary report: Epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China, *New Engl. J. Med.* 1-15. (DOI: 10.1056/NEJMoa1304617)
- [4] Weitz, M. and Naglieri, C., 2013, Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Ed., McGraw-Hill, New York.
- [5] Palese, P. and Shaw, M.L., 2007, Orthomyxoviridae, pp. 1647-1689, In Knipe, D.M. and Howley, P.M. (Eds.), *The Viruses and Their Replication*, In *Fields Virology*, 5th Ed., Lippincott Williams, Philadelphia.
- [6] Nelson, M.I. and Holmes, E.C., 2007, The evolution of influenza A virus, *Nat. Rev. Genet.* 8: 196-205.
- [7] Lu, C.Y., Lu, J.H., Chen, W.Q., *et al.*, 2008, Potential infections of H5N1 and H9N2 avian influenza do exist in Guangdong populations of China, *Chin. Med. J.* 121: 2050-2053.
- [8] Gao, R., Cao, B., Hu, Y., *et al.*, 2013, Human infection with a novel avian-

- origin influenza A (H7N9) virus, New Engl. J. Med. 368: 1888-1897.
- [9] Morens, D.M. and Taubenberger, J.K., 2011, Pandemic influenza: Certain uncertainties, Rev. Med. Virol. 5: 262-284.
- [10] Garten, R.J., Davis, C.T., Russell, C.A., *et al.*, 2009, Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans, Science 325: 197-201.
- [11] Montalto, N.J., Gum, K.D. and Ashley, J.V., 2000, Updated treatment for influenza A and B, Am. Fam. Physician 62: 2467-2476.
- [12] Beigel, J. and Bray, M., 2008, Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza, Antiviral Res. 78: 91-102.
- [13] Cady, S.D., Schmidt-Rohr, K., Wang, J., *et al.*, 2010, Structure of amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers, Nature 463: 689-692.
- [14] Sheu, T.G., Fry, A.M., Garten, R.J., *et al.*, 2011, Dual resistance to adamantanes and oseltamivir among seasonal influenza A (H1N1) viruses: 2008-2010, J. Infect. Dis. 203: 13-17.
- [15] Rowe, T., Banner, D., Farooqui, A., *et al.*, 2010, *In vivo* ribavirin activity against severe pandemic H1N1 influenza A/Mexico/4108/2009, J. Gen. Virol. 91: 2898-2906.
- [16] Luo, M., 2012, Influenza virus entry, Adv. Exp. Med. Biol. 726: 201-221.
- [17] Moscona, A., 2005, Neuraminidase inhibitors for Influenza A, New. Engl. J. Med. 353: 1363-1373.
- [18] Barik, S., 2012, New treatments for influenza, BMC Med. 10: 104-119.
- [19] Weinstock, D.M. and Zuccotti, G., 2009, The evolution of influenza resistance and treatment, J. Am. Med. Assoc. 301: 1066-1069.
- [20] Bloom, J.D., Gong, L.I. and Baltimore, D., 2010, Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance, Science 328: 1272-1275.
- [21] Gaur, A.H., Bagga, B., Barman, S., *et al.*, 2010, Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza, N. Engl. J. Med. 362: 88-89.
- [22] Chand, P., 2005, Recent advances in the discovery and synthesis of neuraminidase inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents 15: 1009-1025.
- [23] Wathen, M.W., Barro, M. and Bright, R.A., 2013, Antivirals in seasonal and pandemic influenza-future perspectives, Influenza Other Respi. Viruses 7 (Suppl. 1): 76-80.
- [24] Sharma, P.P., Roy, R.K., and Chaudhary, A., 2010, Neuraminidase inhibitors: Oseltamivir, peramivir, synthesis and profile, J. Pharm. Res. 3: 1602-1606.
- [25] Vavricka, C.J., Li, Q., Wu, Y., *et al.*, 2011, Structural and functional analysis of laninamivir and its octanoate prodrug

- reveals group specific mechanisms for influenza NA inhibition, PLoS Pathog. 7: e1002249.
- [26] Malakhov, M.P., Aschenbrenner, L.M., Smee, D.F., *et al.* 2006, Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection, Antimicrob. Agents Chemother. 50: 1470-1479.
- [27] Chamni, S. and De-Eknamkol, W., 2013, Recent progress and challenges in the discovery of new neuraminidase inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents 23: 409-423.
- [28] Shie, J-J., Fang, J-M., Wang, S-Y., *et al.* 2007, Synthesis of tamiflu and its phosphonate congeners possessing potent anti-influenza activity, J. Am. Chem. Soc. 129: 11892-11893.
- [29] Karpf, M. and Trussardi, R., 2001, New azide-free transformation of epoxides into 1,2-diamino compounds: synthesis of the anti-influenza neuraminidase inhibitor oseltamivir phosphate (tamiflu), J. Org. Chem. 66: 2044-2051.
- [30] Hayden, F., 2009, Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold?, Clin. Infect. Dis. 48 (Suppl. 1): S3-S13.
- [31] Macdonald, S.J.F., Cameron, R., Demaine, D.A., *et al.*, 2005, Dimeric zanamivir conjugates with various linking groups are potent, long-lasting inhibitors of influenza neuraminidase including H5N1 avian influenza, J. Med. Chem. 48: 2964-2971.