



## Generic agent and their potential use in modifying the host response to pandemic influenza

โดย Prof. Dr. David S. Fedson

### “ยาปรับภูมิคุ้มกันกับการต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่”

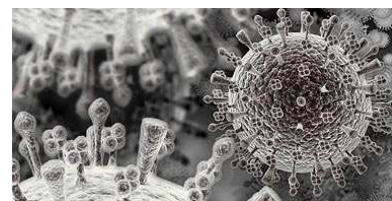
ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H1N1 2009 เป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่กำลังระบาดอยู่ในปัจจุบัน เนื่องจากเชื่อกันว่าการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว ทำให้พบผู้ติดเชื้อเป็นจำนวนมาก และในกรณีที่ผู้ติดเชื้อมีอาการภาวะปอดถูกทำลาย ก็อาจถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิต อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าโรคดังกล่าวจะมีอัตราการตายที่ไม่สูงมากนัก แต่สังคมยังคงแสดงความกังวลเกี่ยวกับการระบาดของโรค โดยได้ตั้งข้อสงสัย เช่น เชื้อ H1N1 2009 นี้ จะเกิดการกลายพันธุ์หรือไม่ หรือถ้าเกิดการกลายพันธุ์แล้ว เชื้อดังกล่าวจะก่อให้เกิดความรุนแรงของโรคมากขึ้นหรือไม่ เชื้อนี้จะคือตัวยา Oseltamivir หรือ Zanamivir ที่ใช้รักษาในปัจจุบันนี้หรือไม่ อีกทั้งยาและวัคซีนที่กำลังดำเนินการผลิตอยู่นี้จะเพียงพอต่อประชากรทั้งประเทศหรือไม่ คนกลุ่มใดจะเป็นผู้ได้รับวัคซีนก่อน เป็นต้น



ในการนี้ Prof. Dr. David Fedson อดีตศาสตราจารย์แห่ง University of Virginia School of Medicine ประเทศสหรัฐอเมริกา และอดีต Director of Medical Affairs, Aventis Pasteur MSD ประเทศฝรั่งเศส ได้ให้เกียรติแก่ สวทช. มาบรรยายในหัวข้อเรื่อง **Generic agent and their potential use in modifying the host response to pandemic influenza** เมื่อวันที่ 6 สิงหาคม 2552 ซึ่งได้นำเสนอทางเลือกใหม่ ในการรับมือต่อการระบาดของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ 2009 โดย **การใช้ยาในกลุ่มต้านการอักเสบและปรับภูมิคุ้มกัน** ที่สามารถลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมนุษย์เมื่อได้รับเชื้อ

หรือที่เรียกว่า cytokine storm

โดยทั่วไป เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกาย ไวรัสจะแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ให้ผู้ป่วยเกิดอาการต่างๆ ขึ้น โดยกลไกของการเกิดโรคดังกล่าว อาจเกิดจาก ความสามารถของตัวไวรัสเอง หรือ จากการที่ผู้ติดเชื้อหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) มากผิดปกติ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อและเกิดพยาธิสภาพของโรคตามลำดับ ซึ่งอาจส่งผลต่อชีวิตในเวลาอันสั้นในกรณีที่อาการรุนแรง



จากการศึกษากลไกการเกิดโรคปอด ชนิด Acute Lung Injury (ALI) พบว่า cytokine storm ที่เกิดจากระบบการส่งสัญญาณในเซลล์ (cell signaling pathway) เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรค นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อไวรัส H5N1 หรือ H1N1 ที่อยู่ในรูป inactivate form สามารถกระตุ้นให้เกิด ALI ในหนูทดลองได้ จากงานวิจัยดังกล่าว ทำให้เชื่อได้ว่า เชื้อไวรัสสามารถกระตุ้นการหลั่งสารไซโตไคน์ ผ่านระบบการส่งสัญญาณในเซลล์ได้อย่างแท้จริง (1)

ดังนั้นเพื่อเป็นการลดการหลั่งสารไซโตไคน์ เพื่อควบคุมหรือลดความรุนแรงของโรค Prof. Fedson จึงได้เสนอให้มีการนำ “กลุ่มยาปรับภูมิคุ้มกัน” มาใช้กับผู้ป่วย ในกรณีที่มีการขาดแคลนยาต้านไวรัสและวัคซีน หรือในกรณีที่มีการระบาดอย่างรุนแรง โดยยาปรับภูมิคุ้มกันนี้ เป็นยาที่ใช้รักษาโรคทั่วไปในปัจจุบัน หรือเรียกว่า generic agent ซึ่งมีการผลิตกันอย่างแพร่หลายและเพียงพอต่อประชากรทั่วโลกอยู่แล้ว จึงถือว่าเป็นข้อได้เปรียบอย่างยิ่ง ที่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยได้ทันที นับตั้งแต่วันแรกของการระบาดใหญ่ (2) เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัส Oseltamivir หรือวัคซีนที่มีปริมาณไม่เพียงพอ

กลุ่มยาปรับภูมิคุ้มกันที่มีศักยภาพในการนำมาใช้เมื่อเกิดการระบาดของเชื้อไข้หวัดใหญ่ โดยเฉพาะกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ตัวอย่างเช่น



1. **HMG-CoA inhibitors (Statins)** เป็นยาในกลุ่มลด LDL cholesterol และป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง (cardiovascular และ cerebrovascular diseases)
2. **PPAR $\alpha$  agonists (Fibrates)** เป็นยาที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของไขมัน และ fatty acid oxidation
3. **PPAR $\gamma$  agonists (Glitazones)** เป็นยาที่ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน

ยาสามชนิดนี้มีผลในการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และปรับภูมิคุ้มกันของผู้ได้รับเชื้อ ซึ่งจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดหรือในเนื้อเยื่อ รวมไปถึงการเจ็บป่วยจาก multi-organ failure, MOF อันเนื่องมาจากการหลั่งสารไซโตไคน์ที่ผิดปกติ (3)

สำหรับการผลิตยาทั้งสามชนิดนี้ สามารถดำเนินการได้ในประเทศจีน อินเดีย และประเทศที่กำลังพัฒนา ประเทศอื่นๆ โดยราคายาชนิดนี้จะถูกกว่ายา Oseltamivir ที่มีขั้นตอนการผลิตที่ซับซ้อนกว่า เป็นอย่างมาก

จากผลศึกษาเบื้องต้น Prof. Fedson เชื่อว่า ยาในกลุ่มดังกล่าวจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยให้ผู้ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิต อย่างไรก็ตามในแง่ของการนำยาในกลุ่มนี้ไปใช้จริง Prof. Fedson มีความคิดเห็นว่าการวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยาดังกล่าวก่อน โดยได้เสนอแนวทาง ดังนี้

1. การทดสอบยาตัวเลือกในสัตว์ทดลอง ได้แก่ หนู เฟอร์เรต และลิง เพื่อคัดเลือกยาที่มีประสิทธิภาพในการจัดการการระบาดของไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการคล้าย H5N1

2. เมื่อได้ยาตัวเลือกที่ให้ผลดีแล้ว ในลำดับต่อมา จึงควรศึกษาการออกฤทธิ์ในเซลล์ในหลอดทดลอง และในสัตว์ทดลอง เพื่อให้สามารถอธิบายผลของยาในการต้านการติดเชื้อไวรัส



### 3. การสร้างเครือข่ายความร่วมมือในการทำวิจัย ระหว่าง

- 3.1 นักชีววิทยาโมเลกุล ผู้ซึ่งมีความรู้ด้านระบบการส่งสัญญาณในเซลล์และการหลั่งไซโตไคน์ immune response และ energy homeostasis ในผู้ป่วยที่มีอาการ acute lung injury, sepsis และ multi-organ failure
- 3.2 สัตวแพทย์และแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยใน ICU ที่มีความผิดปกติของหัวใจ ปอด ต่อมไร้ท่อ และเมตาบอลิซึม เกษัตริวิทยาและการรักษา

Prof. Fedson กล่าวไว้ว่า งานวิจัยนี้มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งไม่สามารถรับมือได้โดยนักไวรัสวิทยาเพียงกลุ่มเดียว ดังนั้น ในการศึกษาจึงจำเป็นต้องสร้างเครือข่ายนักวิจัยจากหลายสาขา **และควรเร่งดำเนินการทำ clinical trial ในมนุษย์ โดยทดลองให้ยาในกลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน ร่วมกับยาต้านไวรัสโอเซลทามิเวียร์ เปรียบเทียบการให้ยาโอเซลทามิเวียร์เพียงอย่างเดียว ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล** เพื่อให้ได้ข้อมูลและอาจใช้เป็นมาตรการเสริมในการเตรียมพร้อมรับสถานการณ์เร่งด่วน และเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของประชากรโลก ซึ่งมีรายงานว่ากว่า 90% ไม่สามารถเข้าถึงยาและวัคซีนได้



นอกเหนือไปจากคำแนะนำที่มีต่อนักวิทยาศาสตร์แล้ว Prof. Fedson ยังเสนอแนวทางสำหรับผู้บริหารหรือผู้ดูแลนโยบาย ว่าควรบริหารจัดการงานวิจัยเพื่อให้เกิดการใช้ทรัพยากรและเวลาอย่างคุ้มค่า เพื่อสามารถนำผลงานวิจัยที่ได้มาปรับใช้ในการแก้ไขปัญหาได้จริง อาทิ การเตรียมความพร้อมด้านการผลิตยาปรับภูมิคุ้มกัน ที่ให้ผลดีในการทำ clinical trial โดยการเข้าถึงประเทศที่เป็นแหล่งผลิต เพื่อดูศักยภาพในการผลิต ราคาต่อหน่วย รวมทั้งความสามารถในการเก็บ stockpile และกระจายยา เพื่อเตรียมรับการเกิดภาวะการระบาดรุนแรง

ดังนั้น ในขณะนี้เราจึงมี **“ทางเลือก”** คือ ร่วมมือวิจัยที่สำคัญนี้ **ก่อน** ที่การระบาดใหญ่จะมาถึง เพื่อที่จะตอบคำถามว่า **ยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพจริงหรือ** หรือ จะทำวิจัย **หลัง** จากการระบาดผ่านพ้นไป และได้คำตอบว่า **หากทำวิจัยเร็วกว่านี้สักนิด จะช่วยชีวิตคนนับล้าน**

---

ติดต่อสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่  
โปรแกรมโรคติดเชื้ออุบัติใหม่/อุบัติซ้ำ สำนักบริหารจัดการคลัสเตอร์และโปรแกรม  
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ  
โทรศัพท์ 0 2644 8150-9 ต่อ 501 หรือ 0 2644 8083 หรือ 0 2564 7000 ต่อ 2609  
โทรสาร 0 2644 8100 หรือ 0 2564 7008

#### References:

1. Imai Y et al. *Cell* 2008; 133: 235-49
2. Fedson DS, Dunnill P. *J Public Health Policy* 2007; 28: 322-40
3. Fedson DS. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 571-6
4. Fedson DS. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 365-71