

ยาต้านเชื้อไวรัส

สุนันท์ หงษ์สามารถ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)



ปฐกัตถ์

REVIEW ARTICLE

ยาต้านเชื้อไวรัส

สุนันท์ พงษ์สามารถ*, Ph.D.

การค้นคว้าเกี่ยวกับยาต้านเชื้อไวรัสกำลังดำเนินไปอย่างก้าวหน้ามาก ในปัจจุบันมียาต้านเชื้อไวรัสใหม่ ๆ หลายตัวทั้งที่นำออกมาใช้แล้ว และกำลังเร่งศึกษาทดลองผลของการใช้อย่างละเอียดถี่ถ้วนอีกหลายตัว ได้แก่ cytarabine (cytosine arabinoside) และ idoxuridine กำลังศึกษาการใช้กับคนไข้ (1-4) interferon vidarabine (adenine arabinoside) และ acyclovir ก็กำลังศึกษาการใช้อย่างต่อเนื่อง (5-11)

ความเข้าใจเกี่ยวกับการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสในเซลล์มีความสำคัญในการพัฒนาใหม่ ๆ ขึ้นมาใช้ และช่วยในการประเมินผลการใช้ยาต่าง ๆ เหล่านั้น เราทราบกันมานานแล้วว่า การเพิ่มจำนวน และการทำงานของไวรัสในเซลล์นั้นมีความต้องการสารต่าง ๆ เช่นเดียวกับเซลล์ที่มันเข้าไปอยู่ ดังนั้นยาใดก็ตามที่มีขนาดการรักษาและขนาดความเป็นพิษต่างกันน้อยก็จะทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยา เนื่องจากยา มีความเป็นพิษสูงจึงต้องใช้ยาในกรณีที่เป็นจริง ๆ เท่านั้นที่การใช้ยาคุ่มกว่าการเสี่ยง ปัจจุบันได้ทราบแล้วว่า การเพิ่มจำนวนของไวรัสจะมีความจำเพาะของมัน เราจึงเลือกเอาความจำเพาะบางอย่างนี้เป็นเป้าหมาย สำหรับการให้ยา นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยโรคที่เกิดจากไวรัสเป็นสิ่งสำคัญมาก ถ้าสามารถทำได้รวดเร็วเท่าไรก็จะยิ่งเป็นประโยชน์แก่การรักษาเท่านั้น การรักษาโรคในระยะต้น ๆ จะช่วยให้ได้ผลการรักษาดี การรักษาที่เริ่มให้หลังพบมีอาการเจ็บป่วยเกิดขึ้นมาแล้วซึ่งมักจะตรงกับระยะของการเพิ่มจำนวนอย่างมากมายของไวรัส อาจทำให้การให้ยาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ดังนั้นวิธีการตรวจวินิจฉัยที่จำเป็นต้องใช้เวลาหลายวันหรือหลายสัปดาห์ จะทำให้ความสำเร็จของการรักษาโรคเป็นไปได้ยากขึ้น

ยาด้านไวรัสใหม่ ๆ ที่ได้พัฒนาขึ้นมาจะต้องมีการทดลองยาทั้งภายนอกและภายในร่างกายของสัตว์ทดลองเพื่อให้แน่ใจเกี่ยวกับผลของการรักษาและความเป็นพิษของยาเสียก่อนจึงจะเริ่มนำมาทดลองรักษาในคนไข้ และในการทดลองศึกษาภายนอกร่างกาย ก็ควรจะต้องทดลองเชื้อไวรัสที่เตรียมด้วยวิธีการหลาย ๆ แบบ รวมทั้งเชื้อที่แยกสด ๆ จากเซลล์และไวรัสจากเซลล์หลาย ๆ ชนิด รวมทั้งเซลล์ที่มาจากคนด้วย การทดลองต้องทำหลาย ๆ ความเข้มข้นของยาและต้องมีมาตรฐานของการประเมินผลของยาที่ได้ศึกษานั้น ควรทำการทดลองยากับสัตว์ทดลองที่ได้รับการติดเชื้อ และการทดลองรักษาในคนควบคู่กันไปเสมอ เราสามารถศึกษาายาด้านเชื้อไวรัสในสัตว์ทดลองเพื่อการตรวจวิเคราะห์คุณสมบัติของยาเกี่ยวกับอัตราเร็วใน

* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

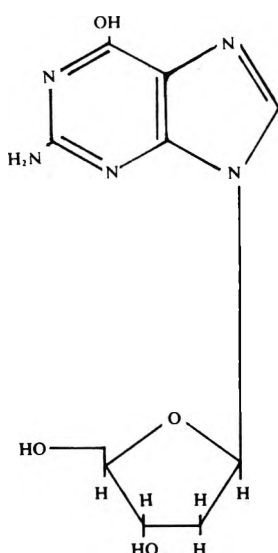
การดูดซึมการขับถ่ายและความสามารถของยาที่จะเข้าสู่ภาวะที่ติดเชื่อในความเข้มข้นมากพอที่จะทำลายเชื้อ ตลอดจนศึกษาความคงตัวของยาในส่วนต่าง ๆ ในร่างกายและความเป็นพิษของยา อย่างไรก็ตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาในคนอาจมีความแตกต่างกันได้และอาจต้องการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์อีกด้วย จะได้เสนอรายละเอียดที่น่าสนใจของยาด้านไวรัส 3 ชนิดที่เพิ่งได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้แก่ acyclovir amantadine vidarabine และยาที่กำลังศึกษากันมากคือ interferon

Acyclovir

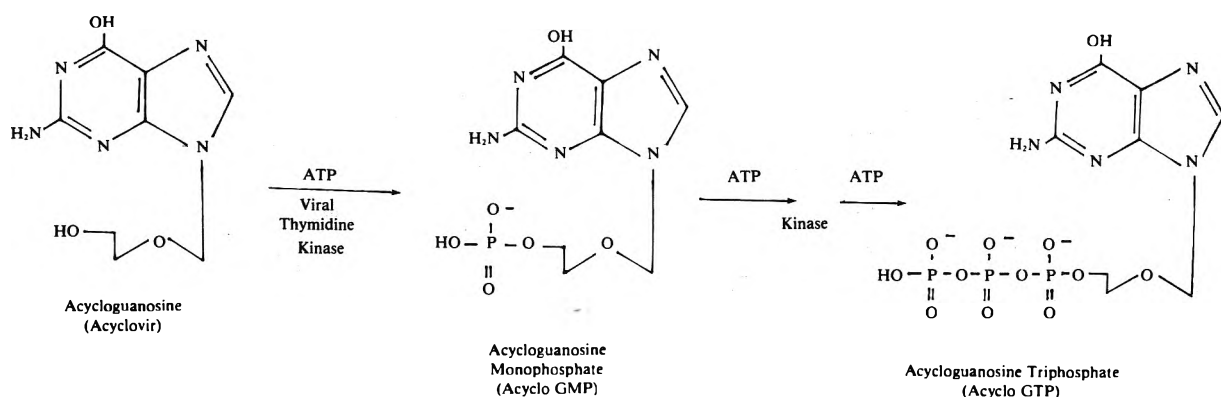
ในระยะแรกที่ค้นพบเรียกชื่อว่า acycloguanosine, 9-(2 hydroxyethoxymethyl) guanine ปัจจุบันเรียก acyclovir เป็นยาด้านเชื้อไวรัสชนิดใหม่ พบว่าเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีต่อการติดเชื่อไวรัสพวก เฮอร์ปีส์ (herpes) เมื่อเริ่มใช้ทดลองกับเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงและในสัตว์ทดลอง พบว่ามีความเป็นพิษต่ำ จึงทำให้มีการศึกษาเพื่อนำมาใช้เป็นยาด้านเชื้อไวรัสอย่างกว้างขวางตัวหนึ่ง และปัจจุบันมียาเตรียมในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ เป็นขี้ผึ้งหรือครีม เป็นยาใช้รับประทาน และยาฉีดเป็นต้น (12) มีจำหน่ายในชื่อว่า ZOVIRAX

การออกฤทธิ์และขอบเขตของการต้านเชื้อไวรัสของ acyclovir

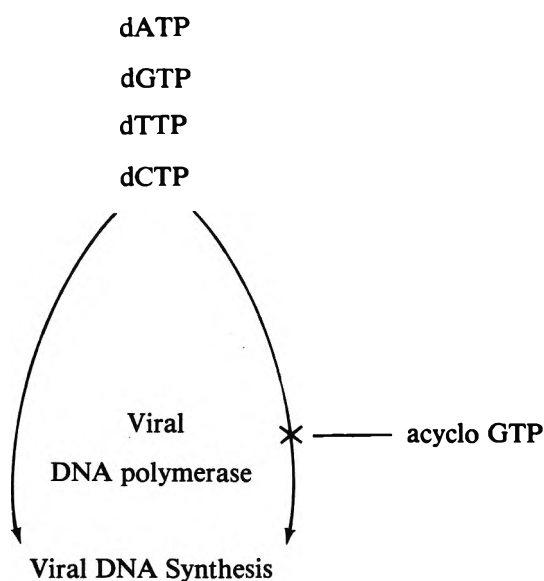
acyclovir เป็นอนุพันธ์ที่มี acyclic side chain ต่อกับ purine base โดย glycosidic linkage (13) และในอนุพันธ์นี้ส่วนของ deoxyribose ของ deoxyguanosine (รูปที่ 1) ถูกแทนที่ด้วย hydroxyethoxymethyl บน purine ring (รูปที่ 2) พบว่า acyclovir จะถูกเติมหมู่ฟอสเฟตได้ในสารสกัดจากเซลล์ของเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงให้ติดเชื่อไวรัส herpes simplex การเติมหมู่ฟอสเฟต เมื่ออยู่ในสารสกัดที่ติดเชื่อจะเกิดขึ้นได้เร็วกว่าอยู่ในสารสกัดของเซลล์ปกติถึง 30-120 เท่า (14) ปฏิกริยาเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ thymidine kinase ของไวรัส herpes จะเปลี่ยนอนุพันธ์ nucleoside ไปเป็น acycloguanosine monophosphate (acyclo GMP) ซึ่งต่อมาจะถูกเติมฟอสเฟต 2 หมู่โดยเอนไซม์ kinase อีกตัวหนึ่งได้เป็น acycloguanosine triphosphate (acyclo GTP) ดังรูปที่ 2 ตัว acyclo GTP เป็นสารห้ามโดยเฉพาะของเอนไซม์ DNA polymerase ของไวรัส herpes การห้ามเกิดได้ดีกว่าการห้ามเอนไซม์เดียวกันนี้ของเซลล์ธรรมดาถึง 10-30 เท่า (รูปที่ 3) (10)



รูปที่ 1 โครงสร้างของ Deoxyguanosine



รูปที่ 2 โครงสร้างของ acycloguanosine และขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงเป็น acyclo GMP โดยเอนไซม์ thymidine kinase ของไวรัส และเปลี่ยนเป็น acyclo GTP โดยเอนไซม์ kinase



รูปที่ 3 การห้ามการสังเคราะห์ DNA ของไวรัสโดย acyclo GTP ที่การทำงานของ DNA polymerase ของไวรัส

โดย acyclovir เป็นสารห้าม (competitive inhibitor) ที่ไปแย่งการทำงานของ deoxyguanosine triphosphate (dGTP) กับ เอนไซม์ DNA polymerase ของไวรัส นอกจากนี้ยังอาจไปห้ามการสร้าง DNA ของไวรัส โดยไปจับกับเอนไซม์ DNA polymerase ทำให้สิ้นสุดการสร้างสาย DNA acyclovir จะห้ามการเพิ่มจำนวนของไวรัส herpes simplex Type 1 และ Type 2 herpes simiae (B virus), varicella zoster และ Epstein-Barr viruses (11,13) นอกจากนี้ยังพบว่า Vaccinia virus, adenovirus Types 5 และ RNA viruses หลายชนิดไม่ถูกห้ามโดย acyclovir (13) เอนไซม์จำเพาะของไวรัสคือ thymidine kinase คือเป้าหมายสำคัญของการออกฤทธิ์ต้านไวรัสของยา acyclovir ต่อเชื้อ herpes simplex และ varicella zoster พวกไวรัสที่กลายพันธุ์จาก herpes simplex Type 1 ซึ่งขาดเอนไซม์ thymidine kinase จะต้านยา acyclovir ดังนั้นพวกเซลล์ที่ติดเชื้อด้วยไวรัสกลายพันธุ์พวกนี้จะไม่สามารถเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับยานี้ได้ (14) ยาจึงใช้ไม่ได้ผล การติดเชื้อจาก vaccinia virus จะเหนี่ยวนำให้มีการทำงานของ thymidine kinase แต่เอนไซม์ตัวนี้จะต่างจากเอนไซม์

ตัวที่เหนียวทำให้เกิดโดย herpes simplex คือมันไม่เติมหมู่ฟอสเฟตให้ acyclovir และยาจะไม่สามารถห้ามการเพิ่มจำนวนของไวรัส vaccinia (14) ในการห้ามการเจริญของเซลล์ปกติต้องการ acyclovir ในความเข้มข้นถึง 3000 เท่ามากกว่าการใช้ไปห้ามการเพิ่มจำนวนไวรัส

การศึกษาทางเภสัชวิทยาและความเป็นพิษของ acyclovir

การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อพบว่า acyclovir ออกฤทธิ์ต้าน herpes simplex Type 1 ได้ดีกว่า vidarabine ถึง 160 เท่า และดีกว่า idoxuridine 10 เท่า (13) ค่าความเข้มข้นเฉลี่ยของการห้าม 50% (I_{50}) ของ acyclovir ต่อเชื้อไวรัส herpes simplex Type 1 ประมาณ 0.15 μ M (11) จากการศึกษาเมื่อให้ยาทางปากในหนู (mice) พบว่ายาส่วนที่ถูกขับออกทางปัสสาวะพบมีอยู่น้อยกว่าครึ่งของจำนวนที่ให้ทั้งหมด ยาส่วนใหญ่ที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระ ถ้าให้ยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะพบมีมากกว่า 95% ของยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง (13) พบความเป็นพิษในสัตว์ทดลองนี้น้อย ในคนไข้ติดเชื้อ เริม (herpes simplex) และงูสวัด (herpes zoster) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย acyclovir ฉีดเข้าเส้นเลือดขนาด 15 มก./กก. ทุก 8 ชม. เป็นเวลานาน 5 วัน พบมีการเพิ่มของ blood urea nitrogen (BUN) ในคนไข้จำนวน 2 คนจากทั้งหมด 23 คน (15) การเกิดความบกพร่องของไตที่พบในคนไข้ทั้งสองนี้จะเกิดจากความเจ็บป่วยของคนไข้เองหรือเกิดจากยา acyclovir ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามพบว่าคนไข้มีอาการดีขึ้นก่อนสิ้นสุดการรักษาในระยะเวลา 5 วันนั้น ด้วยการลดขนาดยาลง

การทดลองในกระต่ายที่ให้ติดเชื้อของกระจกตาด้วย herpes simplex การใช้ยา 3% ในรูปขี้ผึ้ง (ointment) ได้ผลดีกว่า vidarabine หรือ idoxuridine ointment ทำให้แผลหายเร็วกว่าและกำจัดเชื้อไวรัสได้เร็วกว่า (16)

การทดลองในหนู (mice) ที่ติดเชื้อของสมองด้วย herpes simplex Type 1 ให้การรักษาด้วยการหยด acyclovir เข้าเส้นเลือดขนาด 40-100 มก./กก./วัน นาน 4 วัน โดยเริ่มให้ยาหลังให้ติดเชื้อไวรัส นาน 12 ชม. พบว่าสัตว์ทดลองมีอัตราการรอดชีวิต 33-75% ใน 21 วัน (17) พบการลดลงของเชื้อไวรัสในสมองอย่างเห็นได้ชัด

การศึกษาการใช้ยาในคนไข้

การศึกษาอย่างต่อเนื่องในปัจจุบันได้มีการศึกษาการใช้ยา acyclovir ด้าน herpes simplex ที่เป็นกับอวัยวะเพศ, ริมฝีปาก, ตา และสมอง การทดลองกับคนไข้กลุ่มหนึ่งที่มีแผลของ herpes ที่กระจกตา โดยใช้ 3% ointment acyclovir ทาวันละ 5 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิดเป็นแผลซ้ำอีกซึ่งต่างจากกลุ่มที่ให้ยาหลอก (placebo) จะเริ่มมีแผลซ้ำขึ้นอีกภายใน 7 วัน (18)

ในการทดลองกับคนไข้ 23 คน ที่เป็นมะเร็งหรือที่ได้รับการผ่าตัดปลูกไขกระดูก พบว่าการให้ acyclovir หยดเข้าทางเส้นเลือดจะช่วยห้ามการติดเชื้อพวก herpes zoster หรือ herpes simplex ได้ผลดี (15) อย่างไรก็ตามการเกิดติดเชื้อไวรัสในคนไข้เหล่านี้อาจมีความแตกต่างกันได้ แม้ว่าคนไข้เหล่านี้จะเป็นพวกที่ถูกกดระบบการสร้างภูมิคุ้มกันอยู่ก็ตาม ความไวของการติดเชื้อในคนไข้แต่ละคนก็อาจต่างกัน得 ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องมีการควบคุมเพื่อดูผลของยาอย่างแท้จริงด้วย

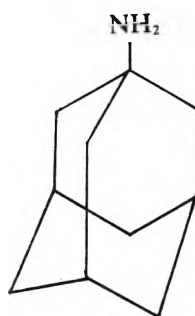
การทดลองรักษาในคนไข้ติดเชื้อ herpes simplex ที่อวัยวะเพศ พบว่าการให้คนไข้รับประทาน acyclovir ขนาด 200 มก. วันละ 3 ครั้ง นาน 4 เดือน สามารถป้องกันการเกิดโรคซ้ำได้ในคนไข้ 12 คน

จากทั้งหมด 16 คน ในขณะที่กลุ่มคนไข้ที่ใช้ยาหลอก พบมีอาการเกิดโรคซ้ำขึ้นทั้ง 16 คน (19) ระยะเวลาการปลอดโรคของพวกที่ได้รับยาพบว่านาน 114.9 วัน ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอกมีระยะปลอดโรคเพียง 24.8 วัน ในการทดลองกับคนไข้จำนวน 45 คน ให้รับประทานยาขนาด 200 มก. วันละ 5 ครั้ง พบว่ามี 71% ของคนไข้ที่ไม่มีอาการเป็นโรคซ้ำ ในขณะที่อีกการทดลองพบว่ามี 69% จากคนไข้ทั้งหมด 51 คน ที่ให้รับประทานยาขนาด 200 มก. วันละ 3 ครั้ง ไม่มีอาการโรคเกิดซ้ำตลอดระยะเวลา 4 เดือนที่ให้ยา ส่วนคนไข้ที่ได้รับยาหลอกพบว่ามี 94% ของคนไข้ 47 คน มีอาการเป็นซ้ำ (20) อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดยาคนไข้ก็จะกลับเป็นโรคได้อีก

อาการข้างเคียงที่พบในคนไข้ได้แก่ ท้องร่วง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง มึนงง และมีผื่นแดง เป็นต้น (19,20) อย่างไรก็ตามนี้มีความเป็นพิษต่ำเมื่อเทียบกับยาอื่น ๆ ในปัจจุบันมียา acyclovir ในรูปแบบต่าง ๆ มากมายได้แก่รูปของขี้ผึ้งป้ายตา แคปซูลหรือยาเม็ดสำหรับรับประทาน, ในรูปของขี้ผึ้งหรือครีมทาผิว และรูปของยาน้ำ (12) มีสิ่งที่จะต้องคำนึงถึงคือการใช้ยา อย่างพร่ำเพรื่อมากเกินไปโดยไม่จำเป็นกับเชื้อที่ไม่รุนแรงและไม่ลุกลาม อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการดื้อยาขึ้นอย่างรวดเร็วจะทำให้การใช้ยาไม่ได้ผลอีกต่อไป ดังนั้นผู้เกี่ยวข้องจึงควรคำนึงถึงและระมัดระวังการใช้ยานี้ไว้ด้วย เพื่อที่เราจะมียานี้ไว้ใช้อย่างได้ผลดีนาน ๆ โดยไม่ต้องพึ่งการค้นคว้ายาใหม่ ๆ เร็วนัก

Amantadine

Amantadine (adamantanamine hydrochloride, semmetrel) เป็นยาสังเคราะห์เป็นสารประกอบ hydrocarbon ที่มีความคงตัวสูง (รูปที่ 4) ในระยะแรกนำมาใช้เป็นยาสำหรับป้องกันการติดเชื้อไวรัส influenza A ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2509 และจากประสบการณ์ต่อ ๆ มาทำให้ได้รับความเชื่อถือว่าการใช้ยาปลอดภัยและมีประสิทธิภาพกว้างจนในที่สุดยา amantadine ก็ได้รับอนุญาตให้ใช้ได้กับทุก strain ของเชื้อไวรัส influenza A ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 เป็นต้นมา



รูปที่ 4 โครงสร้างของ Amantadine

การออกฤทธิ์และขอบเขตการต้านเชื้อไวรัสของ amantadine

amantadine สามารถป้องกันการติดเชื้อของเซลล์ที่เพาะเลี้ยงจากเชื้อพวก RNA virus ได้หลายชนิด ได้แก่ myxoviruses, paramyxoviruses และ togaviruses ยาใช้ได้ดีมากที่สุดและเป็นชนิดเดียวที่ใช้รักษาเชื้อต่อไวรัส influenza A (21,22) ยานี้ใช้ไม่ได้ผลต่อ influenza B กลไกการทำงานของ amantadine ยังไม่ทราบทั้งหมด ยาอาจไปรบกวนที่ขั้นตอนการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส และมันขัดขวางการประกอบเป็นไวรัสทำให้ปลดปล่อยกรดนิวคลีอิกของไวรัสเข้าไปในเซลล์ (23,24) ฤทธิ์ของมันเกิดได้ดีในเซลล์ต่าง ๆ หลายชนิดทั้งเซลล์ไข่, หนู (mice) และคน มันออกฤทธิ์ต่อ influenza ทุก strain ที่ทดลอง

การศึกษาทางเภสัชวิทยาและความเป็นพิษ

Amantadine hydrochloride จะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว หลังจากให้รับประทาน เมื่อให้คนรับประทาน ขนาด 2.5 มก./กก. จะพบระดับยาสูงสุดในซีรัมประมาณ 0.3 µg/ml ใน 2-4 ช.ม. (25) มี half-life ในซีรัมประมาณ 20 ช.ม. ขนาดรับประทานปกติในผู้ใหญ่ต้องการ 100 มก. ทุก 12 ช.ม. - 48 ช.ม. เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อของร่างกายถึงขนาดที่ต้องการ ยาจะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และประมาณ 90% ของยาที่รับประทานจะถูกขับถ่ายทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง (26) ในกรณีที่ไตทำงานไม่เต็มที่ อาจจะทำให้มีการสะสมของ amantadine ในร่างกายจึงควรต้องลดขนาดของยาหรือหยุดยา พบว่ามีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นใน 3-7% ของคนที่สุขภาพสมบูรณ์ดีที่ได้รับยา amantadine (25) ในระยะเวลาสั้น ๆ พบมีอาการทางสมอง เกิดความสับสน เบาศีรษะ ประสาทหลอน กระวนกระวาย และนอนไม่หลับ อาการจะเกิดขึ้นหลังให้ยาไม่นาน คือเมื่อมีระดับของยาสูงสุดในเลือด หรือประมาณ 2-4 ช.ม. หลังให้ยา อาการข้างเคียงนี้จะหายไปเมื่อหยุดยา และมักจะไม่มีเกิดขึ้นอีกแม้จะเริ่มให้ยาต่อไปอีกก็ตาม

ในสัตว์ทดลองการให้ยาในขนาดสูงทำให้เกิดผลเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์และทำให้ลูกพิการ การใช้ในหญิงมีครรภ์ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ จะใช้เมื่อจำเป็นจริง ๆ เท่านั้น

การศึกษาการใช้ยาในคนไข้

การใช้ยาป้องกัน ได้มีการศึกษาการใช้ยา amantadine ในการป้องกันเชื้อไวรัส influenza A ชนิดต่าง ๆ จากอาสาสมัครกว่า 1,000 คน ที่ให้เพาะเชื้อไวรัส influenza ชนิดต่าง ๆ (25,27,28) และกับคนอีกกว่า 20,000 คน ของประชากรที่ได้รับเชื้อเมื่อมีการระบาดของโรคเกิดขึ้น (25,29-31) และในการศึกษาในคนไข้ประมาณ 7,000 คน ที่มีการควบคุมอย่างดีโดยแบ่งเป็นกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกและด้วย amantadine รวมทั้งการศึกษาในสหภาพโซเวียตรัสเซีย ช่วงที่มีการระบาดของ influenza A₂/Hong Kong พบมีการลดจำนวนผู้ป่วยเป็นโรคประมาณ 50% (32) ในการศึกษาการใช้ amantadine เป็นยาป้องกันเชื้อไวรัส influenza A ในช่วงที่มีการระบาดพบว่ามีผล 60% ในการป้องกันอาการป่วยที่เกิดจากการติดเชื้อนี้ (25)

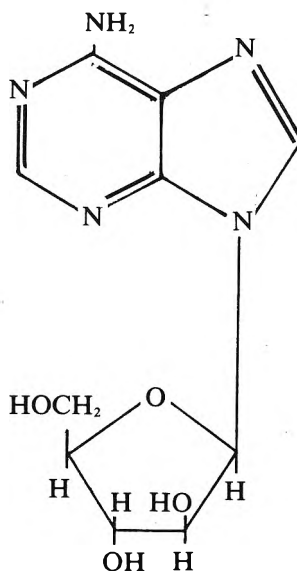
การใช้เป็นยารักษา จากการศึกษาดูผลการรักษาของ amantadine ที่ทำมากกว่า 12 ครั้ง แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีอาการใช้น้อยลงประมาณ 50%. และระยะเวลาของความป่วยไข้ลดลงภายใน 1-2 วัน จากหลาย ๆ การศึกษาทำให้เสนอแนะได้ว่าการเพิ่มจำนวนของไวรัสลดลงและในคนไข้ที่เคยได้รับยา amantadine จะมีอาการเจ็บป่วยเกิดขึ้นเป็นเวลานานกว่าพวกที่ได้รับยาหลอก (33-35) การฟื้นตัวจากอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นภายในช่องลมของปอดในรายของคนไข้ที่มีอาการแทรกซ้อนจะหายได้เร็วกว่าในคนไข้บางคนในกลุ่มที่ได้รับยา amantadine เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (36) ในคนไข้ 2-3 ราย ที่มีอาการปอดบวมร่วมด้วยนั้นการรักษาด้วย amantadine ขนาด 400-550 มก./วัน ไม่พบมีอาการดีขึ้น (25)

ยังมีความเห็นที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับคุณค่าของยา amantadine ในการใช้เป็นยาป้องกันและรักษา การติดเชื้อ influenza A (37,38) แพทย์และคนไข้ต้องทำความเข้าใจถึงผลดีและอันตรายที่อาจได้รับตลอดจนราคาของการรักษาด้วย

การใช้ยาในการป้องกันจะเหมาะสมก็ต่อเมื่อแน่ใจว่ามีการระบาดของไวรัส influenza A ในพื้นที่ และไม่มีวัคซีนป้องกัน ในสภาวะเช่นนี้อาจจำเป็นต้องใช้ยา amantadine กับคนสองกลุ่ม ได้แก่ ผู้ที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนที่เป็นโรคบางอย่างจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้แก่ ผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคปอด โรคขาดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น หรือกลุ่มของคนสูงอายุหรือผู้ใหญ่พวกที่ไม่เคยได้รับการฉีดวัคซีนป้องกัน influenza ที่ต้องปฏิบัติภารกิจที่จำเป็นในบริเวณที่มีการระบาดของโรค การใช้ยาจึงควรคำนึงถึงความจำเป็นและความเหมาะสม ผลดีและอันตรายของการใช้ยา amantadine ในการป้องกันแก่ผู้สูงอายุ และคนสุขภาพสมบูรณ์ที่ไม่เคยฉีดวัคซีนยังไม่ได้มีการประเมินไว้อย่างชัดเจน สำหรับการรักษาด้วย amantadine จะต้องให้ยาภายใน 24-48 ชั่วโมงแรกหลังมีอาการของการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนไข้บางพวกที่ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ เพราะถ้ามีการติดโรคเกิดขึ้นจะทำให้เกิดอันตรายของโรคแทรกซ้อนรุนแรงได้

Vidarabine

Vidarabine (9-β-D-arabinofuranosyladenine, adenine arabinoside, Ara A, Vira-A) เป็นหนึ่งในหลายอนุพันธ์ของ nucleoside (รูปที่ 5) ที่ได้พัฒนาขึ้นมาเพื่อเป็นสารต้านมะเร็ง (39) พบว่ามีไวรัสเฮอร์ปีส์หลายชนิดของคนไข้ที่ไวต่อสารนี้ได้แก่ herpes simplex, varicella zoster และ cytomegalovirus อัตราส่วนของคนรักษาต่อความเป็นพิษ พบว่าดีกว่าสารพวกอนุพันธ์ของ purine และ pyrimidine อื่น ๆ เช่น idoxuridine หรือ cytarabine (40,41) จากการศึกษาการรักษาพบว่า vidarabine ได้ผลดีต่อการติดเชื้อ herpes ในคน



รูปที่ 5 โครงสร้าง Vidarabine

การออกฤทธิ์และขอบเขตการต้านไวรัสของ vidarabine

ไวรัสพวก herpes, poxvirus และอาจรวมทั้ง hepatitis B virus จะไวต่อยา vidarabine (41) ยาในความเข้มข้น 0.5 µg/ml หรือต่ำกว่าสามารถห้ามพวก Vaccinia virus ส่วนพวก herpes simplex เกือบทุกชนิดและ varicella zoster จะถูกห้ามได้ด้วยยาในความเข้มข้นน้อยกว่า 3 µg/ml การออกฤทธิ์ของยา vidarabine ที่สำคัญจะคล้ายกับยา idoxuridine และ cytarabine คือห้ามการสร้าง DNA

vidarabine มีความเป็นพิษน้อยต่อเซลล์ในขนาดความเข้มข้นของยาที่ใช้รักษา ซึ่งต่างจากอนุพันธ์ nucleoside ชนิดอื่น ๆ อาจเป็นเพราะยามีผลโดยเฉพาะที่การสร้าง DNA ของไวรัสมากกว่าของเซลล์ (40,42)

Vidarabine และสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของมันคือ arabinosyl hypoxanthine จะถูกเติมหมู่ฟอสเฟตภายในเซลล์ได้เป็น monophosphate, diphosphate และ triphosphate ซึ่งอาจทำให้ได้สารที่มีความจำเพาะไปห้ามการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase ของ herpes virus (42,43) ตัว vidarabine ยังสามารถถูกเติมเข้าไปใน DNA ของทั้งไวรัสและเซลล์ ทำให้หยุดการสร้างสาย DNA ใหม่ ๆ ต่อไป (42,43) อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ยังไม่ได้รับการยืนยันอย่างแน่นอน

การศึกษาทางเภสัชวิทยาและความเป็นพิษ

เมื่อ vidarabine เข้าสู่ร่างกายมันจะเปลี่ยนแปลงโดยถูกดึงเอาหมู่อะมิโนออกได้เป็น arabinosyl hypoxanthine พบในซีรัมและเซลล์เม็ดเลือดแดง (44) สารนี้มีความสามารถเป็นยาต้านไวรัสได้น้อยกว่าตัวยา vidarabine พบว่า vidarabine มี half-life ในพลาสมาประมาณ 4 ช.ม. ในผู้ใหญ่ ยาจะถูกขับถ่ายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะราว 60% มักพบในรูปของ arabinosyl hypoxanthine และมีบางส่วนที่ไม่เปลี่ยนแปลง ระดับของยาจะพบมากที่สุดไต, ตับ และม้าม พบมีระดับต่ำในกล้ามเนื้อและสมอง ความเข้มข้นใน cerebrospinal fluid พบประมาณครึ่งหนึ่งของที่พบในซีรัม

การใช้ยามีปัญหาอย่างหนึ่งคือการละลายของยามีน้อยมาก ต้องให้ยาโดยหยดเข้าเส้น โดยใช้สารละลายเจือจางน้อยกว่า 0.7 มก./มล. ในปริมาณมาก พบว่าสารพวกอนุพันธ์ monophosphate ของมันคือ adenine arabinoside monophosphate จะละลายได้ดีกว่าและยามีฤทธิ์คล้ายกัน (45)

อาการพิษของ vidarabine พบน้อย เมื่อให้ยาขนาด 5-15 มก./กก./วัน โดยหยดเข้าเส้นเลือด 12 ช.ม. อาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องร่วง ได้ในคนไข้บางคนเป็นส่วนใหญ่ ถ้าให้ยาขนาด 20 มก./กก./วัน อาจพบมีอาการน้ำหนักลดลงและเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ขึ้นก็อาจพบได้ ยาในขนาด 20 มก./กก./วัน อาจทำให้เกิดการลดลงของเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว (46) อย่างไรก็ตาม vidarabine พบว่ายังมีความเป็นพิษน้อยกว่า idoxuridine หรือ cytarabine เมื่อให้ยาในขนาดไปรักษา (5,6) มักไม่พบความเป็นพิษในคนไข้ส่วนใหญ่ มีคนไข้ 2-3 ราย ที่มีอาการไม่สบายของทางเดินอาหาร หรือมีผื่นแดงของผิวหนัง อาการทางระบบประสาทในคนไข้ที่เป็นสมองอักเสบในคนไข้บางคนที่เกิดเชื้อจาก herpes simplex, varicella zoster, cytomegalovirus หรือ hepatitis B virus (46,47) มักพบอาการทางระบบประสาทคือ อาการสั่นกระตุก (tremor) ซึ่งเกิดขึ้นอยู่หลายวันหลังจากเริ่มให้ยาและอาการนี้มักจะค่อย ๆ หายไป นอกจากนี้ยังอาจพบอาการอื่น เช่น กล้ามเนื้อกระตุก สมองเสื่อม เกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะในคนไข้ที่มีระบบการทำงานของไตและตับเสื่อม จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากับคนไข้พวกนี้

Vidarabine อาจเป็นสารพวก mutagen, teratogen หรือ carcinogen ได้ แม้ว่าจะยังไม่พบเกิดขึ้นในคนก็ตาม การใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์ควรคำนึงถึงผลดีผลเสียให้ละเอียดถี่ถ้วนเสียก่อน

การศึกษาการใช้ยาในคนไข้

จากการศึกษาในคนไข้ 87 คน ที่เป็นงูสวัด (herpes zoster) โดยการสุ่มตัวอย่างด้วยการให้ยา vidarabine ขนาด 10 มก./กก./วัน หรือให้ยาหลอกนาน 5 วัน จากนั้นสลับการให้ยาเป็นตรงกันข้ามอีก 5 วัน (คือคนที่เคยได้ยา vidarabine จะตามด้วยยาหลอกและคนที่เคยได้ยาหลอกจะตามด้วย vidarabine)

(5) พบว่าคนไข้ที่ได้ยา vidarabine ในตอนต้นอาการเจ็บปวดหายไปรวดเร็วกว่า มีการลดจำนวนของไวรัสที่แผล ช่วยหยุดการเกิดแผลใหม่ ๆ และมีน้ำหนองเกิดขึ้นน้อยกว่าคนไข้พวกได้รับยาที่หลัง ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าการรักษาจะได้ผลดีก็ต่อเมื่อได้ทำการรักษาในระยะแรก ๆ เช่นภายใน 6 วันของการมีแผลเกิดขึ้น และใช้ให้ผลดีกับคนไข้ที่มีอายุต่ำกว่า 38 ปี

โรคสมองอักเสบเนื่องจาก herpes simplex ซึ่งเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูง โรคนี้ในปัจจุบันสามารถวินิจฉัยอย่างละเอียดถูกต้องได้โดยการแยกเชื้อไวรัสจากการทำ biopsy ของเนื้อเยื่อสมอง ได้มีการทดลองใช้ vidarabine ให้ในขนาด 15 มก./กก./วัน นาน 10 วัน ในคนไข้ 28 คน พบว่าช่วยลดการตายที่เคยเกิดขึ้นจาก 70% เป็น 28% (6) ในขณะที่การใช้ idoxuridine มักไม่ได้ผลดี (1)

ได้ทดลองรักษาคคนไข้สมองอักเสบกว่า 100 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจากติดเชื้อไวรัส ให้ vidarabine รักษาพบว่าอัตราการตายลดต่ำลงมาก อัตราอดจะสูงมากถ้าให้การรักษาในระยะแรก ๆ โดยเฉพาะกับคนไข้ที่มีอายุต่ำกว่า 40 ปี หรือมีปริมาณของไวรัสในสมองยังไม่มากนัก

การใช้ vidarabine ขนาด 5 มก./กก. เป็นระยะ ๆ เพื่อเป็นยาป้องกันการติดเชื้อในคนไข้ที่ได้รับการผ่าตัดปลูกไขกระดูกไม่ประสบความสำเร็จในการลดการติดเชื้อของ cytomegalovirus pneumonia (48) เช่นเดียวกัน ยาใช้ไม่ได้ผลเมื่อใช้กับคนไข้ผ่าตัดเปลี่ยนไตที่ติดเชื้อ cytomegalovirus (49)

ในการทดลองกับการติดเชื้อ hepatitis B virus อย่างเรื้อรัง (4) การใช้ vidarabine ได้ผลดีในบางครั้งอย่างไรก็ดีการใช้ยาในทางนี้ควรจะได้รับการยืนยันที่แน่นอนให้มากกว่านี้

การใช้ vidarabine ทาภายนอก พบว่าได้ผลดีในการควบคุม herpes simplex ของกระจกตา (50) ยานี้เป็นที่ยอมรับให้ใช้สำหรับรักษาโรคนี้ ยาใช้ได้ดีกว่ายาทา idoxuridine ที่มีการใช้ในการรักษา herpes keratitis (51,52) สามารถใช้ยา vidarabine กับคนไข้ที่แพ้ยา idoxuridine หรือใช้ idoxuridine ไม่ได้ผล เนื่องจากการดูดซึมเข้าทางตาของยาทั้งสองมีน้อย จึงมักใช้ยาไม่ได้ผลต่อการติดเชื้อที่ม่านตา

ยาทาภายนอก vidarabine หรือ adenine arabinoside monophosphate ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประโยชน์ใช้ได้ดีกับการติดเชื้อไวรัส เริม (herpes simplex) ที่ริมฝีปาก หรืออวัยวะเพศ (53,54)

การใช้ยาจะได้ผลดีในโรคติดเชื้อไวรัส herpes simplex ของสมอง เมื่อให้การรักษาในระยะเริ่มต้นของโรคหลังจากได้รับการวินิจฉัยแน่นอนแล้ว โดยการให้ยาเข้าทางเส้นเลือด ไม่ควรใช้ยาโดยไม่ได้ตรวจเชื้อให้แน่นอนเสียก่อน คนไข้ที่สงสัยว่าเป็น herpes simplex ของสมองมีราว 10% อาจตรวจแล้วไม่พบเชื้อ แต่พบเป็นโรคอื่น ๆ ได้แก่สมองอักเสบเนื่องจากมีหนอง ก้อนเนื้ออกหรือเกิดจากเชื้อรา ซึ่งต้องให้การรักษาทางอื่น อาการสมองอักเสบเนื่องจากไวรัสชนิดอื่นที่ไม่ใช่ herpes simplex ก็ใช้ vidarabine ไม่ได้ผลดี

วิธีการรักษาที่ควรปฏิบัติคือ เมื่อสงสัยว่าเป็นโรคสมองอักเสบเนื่องจาก herpes simplex ควรเริ่มให้การรักษาด้วย vidarabine ทันทีหลังจากทำการตรวจเนื้อเยื่อ และให้หยุดยาเมื่อไม่ได้รับการยืนยันภายใน 5 วัน ว่ามีเชื้อไวรัส การรักษาควรดำเนินไปติดต่อกัน 10 วัน เมื่อตรวจพบว่ามีเชื้อไวรัส

เด็กทารกที่ตรวจพบว่าติดเชื้อ herpes simplex ของระบบประสาทส่วนกลางก็ควรให้ยา vidarabine เข้าทางเส้นเลือด ติดต่อกัน 10 วัน เช่นกัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้เกิดจากคนไข้ได้รับสารละลายเข้าร่างกายมากเกินไปในระหว่างการรักษาด้วย vidarabine

ยา vidarabine ที่ใช้ภายนอก ได้แก่ 3% adenine arabinoside ointment ใช้สำหรับ การอักเสบของเยื่อตาหรือกระจกตาอย่างเฉียบพลันเนื่องจากติดเชื้อไวรัส herpes simplex ควรให้ยาทาง conjunctival sac ทุก 3 ชม. จนแผลหายหลังจากนั้นให้ยาต่อไปอีก 7 วัน โดยลดขนาดหรือความถี่ของการให้ยาลง

Interferon

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2500 มีรายงานของ Isaacs และ Lindermann ถึงการสร้างสารต้านเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งที่สร้างขึ้นจากเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส (55) เรียกว่า interferon จากการศึกษาต่อมาพบว่าเป็น glycoprotein (56, 82) interferon สามารถแยกได้จาก leukocyte ของคนและมีการศึกษาอย่างมากมายในเรื่องคุณสมบัติและการทำงานของมัน ปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีชีวภาพที่ทันสมัยของ Recombinant DNA Technology สามารถผลิต interferon ได้อย่างมากมายจากเชื้อแบคทีเรีย (83)

การออกฤทธิ์และขอบเขตการต้านไวรัสของ interferon

interferon สามารถไปรบกวนที่ DNA และ RNA ของไวรัสหลายชนิด ไวรัสที่ติดเชื้อมักจะไวต่อการห้ามโดย interferon ที่มีอยู่ในกระแสโลหิตในระดับหนึ่ง interferon (Type I) ของคน ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นโดยไวรัสจะต่างจาก interferon (Type II) ที่สร้างโดย lymphocyte เมื่อถูกกระตุ้น ในเรื่องของคุณสมบัติบางอย่าง เช่น แหล่งที่สร้าง, การทนความร้อน และความเป็นกรดเป็นด่าง (55,82)

การต้านไวรัสของ interferon เกิดโดยทางอ้อมโดยมันไปจับกับรีเซพเตอร์ที่จำเพาะบนผนังเซลล์และเหนี่ยวนำให้สร้างเอ็นไซม์ทำให้หยุดการเพิ่มจำนวนไวรัสโดยห้ามการสร้างโปรตีน จาก mRNA ของไวรัส (56) จะห้ามที่ขั้นตอนเริ่มต้นสร้างหรือการเพิ่มความยาวของสายโพลีเพปไทด์ในระหว่างการสร้างโปรตีน

การห้ามของ interferon ต่อการติดเชื้อของไวรัสชนิดหนึ่ง ดูเหมือนว่า interferon ไม่ได้ออกฤทธิ์ที่ขั้นตอนของการสร้างโปรตีน แต่จะออกฤทธิ์ที่การสร้าง RNA จาก DNA ของไวรัส หรือที่ขั้นตอนของการรวมตัวเป็นไวรัส และการปลดปล่อยไวรัสออกจากเซลล์ (57) พบว่า interferon สามารถไปกระตุ้นการทำงานของ macrophage (58) ภายใต้สภาวะบางอย่าง interferon จะทำให้เพิ่ม T-lymphocyte, interferon จะเป็นตัวที่ช่วยทำให้เซลล์นั้นสามารถต้านต่อการติดเชื้อไวรัส ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ากลไกการรักษารักษาของ interferon เกิดจากการต้านไวรัสหรือกลไกของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย อย่างไรก็ตามในคนไข้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติจะได้เปรียบกว่าคนไข้ที่ระบบนี้บกพร่อง เมื่อให้การรักษาด้วย interferon (8)

การศึกษาทางเภสัชวิทยาและความเป็นพิษ

ได้มีความพยายามมาเป็นเวลานานในการทำสาร interferon ให้บริสุทธิ์ เพื่อนำมาใช้ในการทดลองได้ทดลองใช้ interferon ที่ได้จาก leukocyte ของคน ให้โดยการฉีดเข้าเส้น, เข้าใต้ผิวหนัง หรือเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าการให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะมีระดับของ interferon อยู่ในซีรัมได้นาน มี half life 4-6 ชม. (59) หลังจากฉีด interferon เข้ากล้ามเนื้อ 24-48 ชม. สามารถตรวจพบ interferon ได้ในซีรัมเล็กน้อย ส่วน interferon ที่ได้จาก fibroblast ของคนจะถูกทำให้หมดฤทธิ์ในกล้ามเนื้อ จึงควรใช้โดยให้ทางฉีดเข้าเส้น

ยังไม่ทราบอะไรมากนักเกี่ยวกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ interferon ภายในร่างกาย พบว่าของเหลวในร่างกายพวก ปัสสาวะ น้ำลาย ซีรัม น้ำดี อุจจาระ และน้ำไขสันหลัง จะทำให้ interferon

หมดฤทธิ์ที่ 37 ช. พบว่า interferon ไม่ซึมผ่านเข้าน้ำไขสันหลังและสมองได้ดี (60,61) มีเพียงจำนวนเล็กน้อยที่ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะ

การใช้ interferon ภายนอกโดยให้พ่นจมูกหรือป้ายตา ไม่พบมีอาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย (59) ความเป็นพิษของ interferon จาก leukocyte ที่ให้โดยการฉีดพบมีแตกต่างกันแต่พบความเป็นพิษลดลงเรื่อย ๆ เมื่อสามารถทำให้ interferon บริสุทธิ์ขึ้น (62) อาการพิษที่เกิดอาจพบมีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน มีผื่นแดง และปวดบริเวณที่ให้ยา ซึ่งพบเมื่อฉีด interferon จาก leukocyte ของคนไข้กล้ามเนื้อ (7,9,59,60-63) อาการต่าง ๆ เหล่านี้ไม่พบเกิดขึ้นในคนไข้ที่ผ่าตัดปลูกเนื้อเยื่อที่ได้รับการกระตุ้นระบบการสร้างภูมิคุ้มกัน (8) และที่สำคัญคือมีรายงานของการเกิดความผิดปกติต่อเม็ดเลือด รวมทั้งมีการลดลงของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด (7,8) อาการขึ้นกับขนาดยาที่ให้และอาการจะหายไปเมื่อหยุดยา ในคนไข้ที่ผ่าตัดเปลี่ยนไตและได้รับยากดไขกระดูกพบว่าการใช้ interferon ขนาดต่ำมีอาการไขกระดูกเป็นพิษ (8) คนที่ได้รับยา interferon ในขนาดสูง ๆ ติดต่อกันเป็นเวลานานมักพบมีความรู้สึกไม่สบายและอ่อนเพลีย (64)

การศึกษาการใช้ยาในคนไข้

การทดลองใช้ยากับเด็ก 18 คน ที่เป็นเนื้องอก (neoplasia) และโรคสุกใส (varicella) (65) ไม่พบว่ายามีผลต่อระยะเวลาของการเกิดตุ่มแผลใหม่ ๆ แต่ในคนไข้ที่ได้รับยาพบว่ามีอาการของโรคแทรกซ้อนน้อยกว่าคนไข้ที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษากับคนไข้ 90 คน ที่เป็นมะเร็งและงูสวัด (7) โดยให้ยา interferon จาก leukocyte ของคน ขนาดระหว่าง 4.2×10^4 ยูนิต/กก./วัน ถึง 5.1×10^5 ยูนิต/กก./วัน เริ่มให้ยาในระยะต้น ๆ ของการเกิดแผล และให้ติดต่อกัน 7-8 วัน หรือจนกระทั่งไม่มีแผลใหม่ ๆ เกิดขึ้นอีก ยาในขนาดสูงจะช่วยลดการลุกลามของแผลที่ผิวหนัง นอกจากนี้คนไข้ที่รักษาด้วยขนาดสูงพบว่าจำนวนของการเกิดแผลใหม่น้อยกว่า มีอาการปวดรุนแรงน้อยกว่า ลดความรุนแรงของอาการปวดตามแนวเส้นประสาทให้น้อยลง อาการของโรคแทรกซ้อนของอวัยวะภายในพบได้น้อยกว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษาในคนไข้ 41 คน ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไต ซึ่งเป็นคนไข้ประเภทหนึ่งที่มีโอกาสติดเชื้อไวรัสชนิดต่าง ๆ ได้ง่าย การให้ยา interferon จาก leukocyte ของคนในขนาด 3×10^6 ยูนิต สัปดาห์ละ 2 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส โดยเริ่มให้ยาในทันทีก่อนทำการผ่าตัดเปลี่ยนไต คนไข้ (8) พบว่าการติดเชื้อเกิดขึ้นได้ช้าลงและอาการรุนแรงน้อยกว่าในกลุ่มของคนไข้ที่ได้รับยา interferon เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การรักษาการติดเชื้อ herpes simplex ที่กระจกตาแม้ว่าสามารถรักษาได้ด้วย vidarabine หรือ idoxuridine ก็ตามแต่ยาเหล่านี้ไม่มีผลดีในการใช้ป้องกันไม่ให้โรคเกิดซ้ำขึ้นอีก พบว่าการใช้ interferon ร่วมกับการผ่าตัดลอกแผล สามารถช่วยเร่งการสมานแผลให้หายเร็วขึ้น และยังป้องกันการเกิดซ้ำของโรคไวรัสที่กระจกตาได้ (67,68)

การศึกษาใหม่ ๆ เพื่อให้ได้ interferon มาศึกษามากขึ้น ได้มีความพยายามพัฒนาใช้เทคนิคสมัยใหม่ผลิต interferon คือ genetic recombination technique ซึ่งในปัจจุบันเราสามารถผลิตและทำให้บริสุทธิ์ได้มากและได้ทำการศึกษอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับความปลอดภัยและผลของการรักษาในคน (59)

มีการศึกษาการใช้ interferon กับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด hairy-cell leukemia พบว่ายามี

interferon สามารถใช้ให้ผลดี พบ 90% ของคนไข้ทั้งหมดมีอาการลดลงมากหรือหายจากโรคได้ และยาสามารถใช้ได้ดีแม้อาการของโรคจะอยู่ในระยะลุกลาม (69) อาการข้างเคียงที่พบคือคนไข้มีอาการคล้ายเป็นหวัด ท้องร่วง แต่อาการเหล่านี้มักหายไปเองหลังใช้ยาไป 2-3 วัน

ยาอื่นๆ

มียาอื่น ๆ อีกหลายชนิดที่มีคุณสมบัติต้านเชื้อไวรัสที่มีการพัฒนาขึ้นมาและทดลองใช้ต่าง ๆ กัน ยาบางตัวได้แก่ methisazone และ idoxuridine มีข้อจำกัดในการใช้ยา methisazone เคยใช้สำหรับป้องกันโรคฝีดาษ (smallpox) (70,71) ส่วน idoxuridine ใช้เป็นยาทารักษาการติดเชื้อไวรัสของกระจกตา (51) ยาอื่น ๆ ได้แก่ ribavirin (72-74) isoprinosine (75-77) แม้แต่วิตามินซี (78,79) ก็ได้มีผู้ศึกษาการใช้ทั้งภายในร่างกายและในหลอดทดลองแต่ก็ยังไม่มีการพิสูจน์ให้เห็นว่าใช้ได้ผลและปลอดภัย และการใช้ยาเหล่านี้ต่อการติดเชื้อของทางเดินหายใจจะให้ผลดีแตกต่างกัน

ได้มีรายงานของการใช้ 2-deoxy-D-glucose ซึ่งเป็นสารห้ามการเกิด glycosylation ของโปรตีนของไวรัสว่าอาจได้ผลในการเป็นยาใช้ภายนอกเพื่อรักษาโรคเริม (herpes simplex) ของอวัยวะเพศในผู้ป่วยหญิง (80) อย่างไรก็ตามก็การศึกษาเรื่องนี้ยังมิข้อโต้แย้ง (81) จึงควรได้รับการยืนยันในผลของการรักษานี้เพื่อการประเมินคุณค่าของยาได้ถูกต้องยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Boston Interhospital Virus Study Group and the NIAID-Sponsored Cooperative Antiviral Clinical Study. (1975) Failure of high dose 5-iodo-2' deoxyuridine the therapy of herpes simplex virus encephalitis. *N Engl J Med.* 292 : 599-603.
2. Stevens DA, Jordan GW, Waddell TF, Merigan TC (1973) Adverse effect of cytosine arabinoside on disseminated zoster in a controlled trial. *N Engl J Med.* 289 : 873-8.
3. Schimpff SC, Foriner CL, Greene HW, Wiernik PH. (1974) Cytosine arabinoside for localized herpes zoster in patients with cancer : failure in a controlled trial. *J Infect Dis.* 130 : 673-6.
4. Myers MG, Oxman MN, Clark JE, Arndt KA. (1975) Failure of neutral-red photodynamic inactivation in recurrent herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 293 : 945-9.
5. Whitley RJ, Ch'ien LT, Dolin R, Galasso GI, Alford CA Jr, Collaborative Study Group (1976) Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed; NIAID Collaborative Antiviral Study. *N Engl J Med.* 294 : 1193-9.
6. Whitley RJ, Soeng S-J, Dolin R, et al (1977) Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis : NIAID Collaborative Antiviral Study. *N Engl J Med;* 297 : 289-94.
7. Merigan TC, Rand KH, Pollard RB, Abdallah PS, Jordan GW, Fried RP (1978) Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. *N Engl J Med;* 298 : 981-7.
8. Cheeseman SH, Rubin RH, Stewart JA, et al (1979) Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation : effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections. *N Engl J Med;* 300 : 1345-9.
9. Pazin GJ, Armstrong JA, Lam MT, Tarr GC, Jannetta PJ, Ho M. (1979) Prevention of reactivated herpes simplex infection by human leukocyte interferon after operation on the trigeminal root. *N Engl J Med.* 301 : 225-30.
10. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ (1977) Selectivity of action of an antiherpetic agent 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 74 : 5716-20.
11. Crumppacker CS, Schnipper LE, Zaia JA, Levin MJ (1979) Growth inhibition by acycloguanosine of herpesviruses isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 : 642-5.
12. Jeffries, D.J., (1985) Clinical use of acyclovir. *Brit. Med. J.* 290 (6463) : 177-178.
13. Schaeffer HJ, Beauchamp, L, de Miranda P, Elion GB, Bauer DJ, Collins P. (1978) 9(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature.* 272 : 583-5.
14. Fyfe JA, Keller PM, Furman PA, Miller RL, Elion GB. (1978) Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine, *J Biol Chem.* 253 : 8721-7.
15. Selby PJ, Powles RL, Jameson B, et al (1979) Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man. *Lancet.* 2 : 1267-70.
16. Pavan-Langston D. Campbell R, Lass J. (1978) Acyclic antimetabolite therapy of experimental herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 86 : 618-23.
17. Park N, Pavan-Langston D, McLean SL. Albert DM. (1979) Therapy of experimental herpes simplex encephalitis with acyclovir in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 : 775-9.
18. Jones BR, Coster DJ, Fison PN, Thompson GM, Cobo LM, Falcon MG. (1979) Efficacy of acycloguanosine (Wellcome 248U) against herpes simplex corneal ulcers. *Lancet.* 1 : 243-4.
19. Straus, S.E., Takiff, H.F., Seidlin, M., Bachrach, S., Lininger, L., DiGiovanna, J.J., Western, K.A., Smith, H.A., Lehrman, S.N., Creagh-Kirk, T., and Alling, D.W. (1984) Suppression of frequently recurring genital herpes : A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N. Engl. J. Med.* 310(24) : 1545-1555.
20. Douglas, J.M., Critchlow, C., Benedetti, J., Mertz, G.J., Connor, J.D., Hintz, M.A., Fahnlander, A., Remington, M., Winter, C., and Corey, L. (1984) A Double-blind study of oral acyclovir

- for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N. Engl. J Med* 310 (24) : 1551-1556.
21. Schild GC, Sutton RNP (1965) Inhibition of influenza viruse in vitro and in vivo by l-adamantanamine hydrochloride. *Br J Exp Pathol.* 46 : 263-73.
 22. Grunert RR, Hoffmann CE. (1977) Sensitivity of influenza A/New jersey 8 76 (HswlNI) virus to amantadine-HCl. *J Infect Dis.* 136 : 279-300.
 23. Hoffmann CE, Neumayer EM, Haff RF, Goldsby RA. (1965) Mode of action of the antiviral activity of amantadine in tissue culture. *J. Bacteriol.* 90 : 623-8.
 24. Kato M, Eggers HJ. (1969) Inhibition of uncoating of fowl plague virus by adamantanamine hydrochloride. *Virology.* 37 : 632-41.
 25. Couch RB. Jackson GG. (1976) Antiviral agents in influenza : summary of Influenza Workshop VIII. *J Infect Dis.* 134 : 516-27.
 26. Bleidner WE., Harmon JB, Hewes WF, Lynes TE, Hermann EC. (1965) Absorption. Distribution and excretion of amantadine hydrochloride. *J. Pharmacol Exp Ther.* 150 : 484-90.
 27. Jackson GG, Muldoon RL, Akers LW (1963) Serologic evidence for prevention of influenzal infection in volunteers by an anti-influenzal drug, amantadine hydrochloride. *Antimicrob Agents Chemother.* 3 : 703-7.
 28. Togo Y, Hornick RB, Dawkins AT Jr (1968) Studies on induced influenza in man.I. Double-blind studies designed to assess prophylactic efficacy of amantadine hydrochloride against A2/Rockville/1/65 strain. *JAMA.* 203 : 1089-94.
 29. Quilligan JJ Jr. Hirayama M, Baernstein HD Jr. (1966) The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine. *J Pediatr.* 69 : 572-5.
 30. Oker-Blom N, Hovi T, Leinikki P, Palosuo T, Pettersson R, Suni J (1970) Protection of man from natural infection with influenza A2 Hong Kong virus by amantadine a controlled field trial. *Br Med J.* 3 : 676-8.
 31. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI, (1969) Protective effect of l-adamantanamine hydrochloride on influenza A2 infections in the family environment : a controlled double-blind study, *Lancet.* 2 : 1026-8.
 32. Smorodinisev AA. Karpuchin GI, Zlydnikov DM, et al (1970) The prospect of amantadine for prevention of influenza A2 in humans : effectiveness of amantadine during Influenza A2/ Hong Kong epidemic of January-February. 1969 in Leningrad. *Ann NY Acad Sci.* 173 : 44-61.
 33. LaMongtagne JR, Galasso GJ. (1978) Report of a workshop on clinical studies of the efficacy of amantadine and rimantadine against influenza virus. *J Infect Dis.* 138 : 928-31.
 34. Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, et al (1970) Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *JAMA.* 211 : 1149-56.
 35. Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas RG, Couch RB. (1970) Amantadine therapy of epidemic influenza A₂ (Hong Kong). *Infect Immun.* 1 : 200-4.
 36. Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW, Speers DM. (1976) Amantadine effect on peripheral airways abnormalities in influenza : a study of 15 students with natural influenza A infection. *Ann Intern Med.* 85 : 177-82.
 37. Sabin AB, (1978) Amantadine and influenza : evaluation of conflicting reports. *J Infect Dis.* 138 : 557-66.
 38. Symposium-amantadine; does it have a role in the prevention and treatment of influenza? A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med.* 92 : 256-8. (1980)
 39. Lee WW, Benitez A, Goodman L, Baker BR. (1960) Potential anticancer agents. XL. Synthesis of the β -anomer of 9(D-arabinofuranosyl)-adenine. *J Am Chem Soc* 82 : 2648-9.
 40. Shipman C Jr, Smith SH, Carlson RH, Drach JC. (1976) Antiviral activity of arabinosyladenine and arabinosylhypoxanthine in herpes simplex virus infected KB cells : selective inhibition of viral

deoxyribonucleic acid synthesis in synchronized suspension cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* 9 : 120-7.

41. Shannon WM. (1975) Adenine arabinoside : antiviral activity in vitro. In Pavan-Langston D, Buchanan RA, Alford CA Jr, eds. Adenine arabinoside : an antiviral agent. New York; Raven Press, 1-43.
42. Muller WEG, Zahn RK, Bittlingmaier K, Falke D. (1977) Inhibition of herpesvirus DNA synthesis by 9- β -D-arabinofuranosyladenine in cellular and cell-free systems. *Ann NY Acad Sci.* 284:34-48.
43. Muller WEG. (1979) Mechanisms of action and pharmacology : agents In : Galasso GJ, Merigan TC, Buchanan RA, eds. Antiviral agents and viral diseases of man. New York : Raven Press, 77-149.
44. Whitley RJ, Ch'ien LT, Buchanan RA, Alford CA Jr. (1975) Studies on adenine arabinoside - a model for antiviral chemotherapeutics. *Perspect Virol* 9 : 315-33.
45. Sidwell RW, Allen LB, Huffman JH, Khwaja TA, Tolman RL, Robins RK. (1973) Anti-DNA virus activity of the 5' -nucleotide and 3', 5' -cyclic nucleotide of 9- β -D-arabinofuranosyladenine. *Chemotherapy.* 19 : 325-40.
46. Ross AH, Julia A, Balakrishnan C. (1976) Toxicity of adenine arabinoside in humans. *J Infect Dis.* 133A : Suppl : 192 : 8.
47. Lauter CB, Bailey EJ, Lerner AM. (1976) Microbiologic assays and neurological toxicity during use of adenine arabinoside in humans. *J. Infect Dis.* 134 : 75-9.
48. Kraemer KG, Neiman PE, Reeves WC, Thomas ED, (1978) Prophylactic adenine arabinoside following marrow transplantation. *Transplant Proc.* 10 : 237-40.
49. Ch'ien LT, Cannon NJ, Whitley RJ, et al (1974) Effect of adenine arabinoside on cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 130 : 32-9.
50. Pavan-Langston D, Dholman CH. (1972) A double blind clinical study of adenine arabinoside therapy of viral keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 74 : 81-8.
51. Pavan-Langston D. (1975) Clinical evaluation of adenine arabinoside and idoxuridine in the treatment of ocular herpes simplex. *Am J Ophthalmol.* 80 : 495-502.
52. O'Day DM, Poirer RH, Jones DB, Elliot JH. (1976) Vidarabine therapy of complicated herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 81 : 642-9.
53. Spruance SL, Crumpacker CS, Haines H, et al (1979) Ineffectiveness of topical adenine arabinoside 5' -monophosphate in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *N Engl J Med.* 300 : 1180-4.
54. Adams HG, Benson EA, Alexander ER, Vontver LA, Remington MA, Holmes KK. (1976) Genital herpetic infection in men and women : clinical course and effect of topical application of adenine arabinoside. *J Infect Dis.* 133A : 151-9.
55. Isaacs A, Lindenmann J. (1957) Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond (Biol).* 147 : 258-67.
56. Dianzani F, Baron S. (1977) Activation by interferon of the events leading to the antiviral state. *Tex Rep Biol Med.* 35 : 297-306.
57. Friedman RM. (1978) Interferon action and the cell surface. *Pharmacol Ther (A).* 2 : 425-38.
58. Gresser I. (1977) On the varied biologic effects of interferon. *Cell Immunol.* 34:406-15.
59. Pollard RB, Merigan TC., (1978) Experience with clinical applications of interferon and interferon inducers. *Pharmacol Ther (A).* 2:783-811.
60. Jordan GW, Fried RP, Merigan TC., (1974) Administration of human leukocyte interferon in herpes zoster. I. Safety, circulating antiviral activity, and host responses to infection. *J Infect Dis.* 130:56-62.
61. Emodi G, Just M, Hernandez R, Hirt HR. (1975) Circulating interferon in man after administration of exogenous human leukocyte interferon. *J Natl Cancer Inst.* 54:1045-9.
62. Strander H, Cantell K, Carlstrom G, Jakobsson PA, (1973) Clinical and laboratory investigations on man: systemic administration of potent interferon to man. *J Natl Cancer Inst.* 51:733-42.

63. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merrigan TC. (1976) Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med.* 295:517-22.
64. Merigan TC. (1977) Pharmacokinetics and side effects of interferon in man. *Tex Rep. Biol Med.* 35:541-7.
65. Arvin AM, Feldman S, Merigan TC. (1978) Human leukocyte interferon in the treatment of varicella in children with cancer: a preliminary controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 13:605-7.
67. Dunnick JK, Galasso GJ. (1979) Clinical trials with exogenous interferon: summary of a meeting. *J Infect Dis.* 139:109-23.
68. Jones BR, Coster DJ, Falcon MG, Cantell K. (1976) Topical therapy of ulcerative herpetic keratitis with human interferon. *Lancet.* 2:128.
69. Wallis, C (1985) What's become of interferon? *Time* 125(26) : 34-35.
70. Bauer DJ, St Vincent L, Kempe CH, Downie AW. (1963) Prophylactic treatment to smallpox contacts with N-Methylisatin β -thiosemicarbazone. *Lancet.* 2:494-6.
71. Heiner GG, Fatima N, Russell PK. (1971) Field trials of methisazone as a prophylactic agent against smallpox. *Am J Epidemiol.* 94:435-49.
72. Togo Y, McCracken FA. (1976) Chemoprophylaxis and therapy of respiratory viral infections: double-blind clinical assessment of ribavirin (virazole) in the prevention of induced infection with type B influenza virus. *J Infect Dis.* 133: Suppl: A 109-13.
73. Magnusson CR, Douglas RG Jr, Betts RF, Roth FK, Meagher MP. (1977) Double-blind evaluation of oral ribavirin (virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 12:493-502.
74. Salido-Rengell F, Nasser-Quinones H, Briseno-Garcia B. (1977) Clinical evaluation of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza. *Ann NY Acad Sci.* 284:272-7.
75. Longley S, Dunning RL, Waldman RH. (1973) Effect of isoprinosine against challenge with A(H₃N₂)/Hong Kong influenza virus in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 3:506-9.
76. Soto AJ, Hall TS, Reed SE. (1973) Trial of the antiviral action of isoprinosine against rhinovirus infection of volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 3:332-4.
77. Waldman RH, Ganguly R. (1977) Therapeutic efficacy of inosiplex (isoprinosine®) in rhinovirus infection. *Ann NY Acad Sci.* 284:153-60.
78. Coulehan JL, Eberhard S, Kapner L, Taylor F, Rogers K, Garry P. (1976) Vitamin C and acute illness in Navajo schoolchildren. *N Engl J Med.* 295:973-7.
79. Miller JZ., Nance WE, Norton JA, Wolen RL, Griffith RS, Rose RJ. (1977) Therapeutic effect of vitamin C: a co-twin control study. *JAMA.* 237:248-51.
80. Blough HA, Giuntoli RL. (1979) Successful treatment of human genital herpes infections with 2-deoxy-D-glucose. *JAMA* 241:2798-801.
81. Corey L, Holmes KK. (1980) The use of 2-deoxy-D-glucose for genital herpes. *JAMA.* 243:29.
82. Lengyel, P. (1982) Biochemistry of interferons and their actions. *Ann. Rev. Biochem.* 51:251-282.
83. Pestka, S. (1983) The purification and manufacture of human interferons. *Scientific American* 249(2):28-35.