

ไข้หวัดใหญ่และยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับการอนุญาตให้จัดจำหน่ายในปัจจุบัน

ประภัสสร ทับทวี

งานเภสัชกรรม ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุที่สำคัญของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจแบบเฉียบพลัน พบได้บ่อยในประชากรทุกกลุ่มอายุ มีการระบาดอย่างสม่ำเสมอทุกปี และก่อให้เกิดการระบาดทั่วโลกมาแล้วหลายครั้ง ทำให้มีการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจำนวนมาก การระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่เกิดขึ้นเนื่องจากไวรัสมีการปรับเปลี่ยนลักษณะทางพันธุกรรมอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งยังพบปัญหาการดื้อยาไวรัสไข้หวัดใหญ่อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะยาต้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein ได้แก่ amantadine และ rimantadine ซึ่งปัจจุบันพบอัตราการดื้อยาที่สูงมาก นักวิจัยทั่วโลกจึงให้ความสำคัญต่อการพัฒนายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่อีกทางเลือกที่ใช้ในปัจจุบัน คือ ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ส่งผลให้เชื้อไวรัสไม่สามารถออกจากเซลล์เจ้าบ้านเพื่อแพร่กระจายเชื้อไวรัสได้ ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่กลุ่มนี้ที่ได้รับการอนุญาตให้จัดจำหน่ายในปัจจุบัน ได้แก่ zanamivir (relenza®), oseltamivir (tamiflu®), peramivir (rapivab®) และ laninamivir (inavir®) โดยปัจจุบันยา laninamivir ได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่กลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ยังคงเป็นทางเลือกแรก ทำให้มีอัตราการใช้ที่สูงขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงในการดื้อยาในอนาคตมากขึ้น อีกทั้งยังมียากลุ่มใหม่ที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่วงจรชีวิตของไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของ viral polymerase ทำให้หยุดการเพิ่มจำนวนของไวรัส ได้แก่ baloxavir, marboxil (xofluza®) และ favipiravir (avigan®) ยา favipiravir นั้นปัจจุบันได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายเพื่อรักษาการติดเชื้อจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ในประเทศญี่ปุ่นเท่านั้น การพัฒนาและคิดค้นยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ ๆ ถือเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาโรค เพื่อลดการสูญเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้

คำสำคัญ: ไข้หวัดใหญ่ ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ การดื้อยา

รับต้นฉบับ: 29 พ.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 14 ก.ค. 2563, รับลงตีพิมพ์: 23 ก.ค. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: ประภัสสร ทับทวี งานเภสัชกรรม ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 E-mail: mamai.prapatsorn@gmail.com

Influenza and Currently Licensed Anti-Influenza Drugs

Prapatsorn Thubthawee

Pharmacy Service, Somdech Phra Debaratana Medical Center,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Influenza viruses are an important cause of acute respiratory tract infections commonly found in populations of all age with regular pandemic in every year, leading to many global outbreaks in the past. It causes heavy burden in morbidities and deaths. Influenza outbreak occurs because the virus has continuously changed its genetic characteristics. Problem of resistance to anti-influenza drugs occurs quickly, in particular, that of M2 protein inhibiting anti-viral drugs such as amantadine and rimantadine which a very high rate of resistance is found. Researchers around the world therefore focus on the development of anti-influenza drugs. Main drug currently used is neuraminidase inhibitors causing the virus not being able to leave the host cell and spread. Currently available anti-influenza drugs in this group are zanamivir (relenza®), oseltamivir (tamiflu®), peramivir (rapivab®) and laninamivir (inavir®). Currently, laninamivir is licensed for distribution in Japan. However, the use of neuraminidase inhibiting anti-influenza drugs is still drug of first choice, leading to a higher utilization rate and an increasing risk of drug resistance in the future. There are also new drug groups interfering life cycle of influenza virus by inhibiting viral polymerase, leading to the termination of viral proliferation, such as baloxavir, marboxil (xofluza®) and favipiravir (avigan®). Favipiravir is currently licensed for distribution for treating influenza in Japan only. Development of new anti-influenza drugs is crucial in the treatment of the disease in order to reduce the losses caused by influenza outbreak in the future.

Keywords: influenza, anti-influenza drugs, drug resistance

บทนำ

ไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดต่อทางระบบทางเดินหายใจที่มีการระบาดใหญ่อย่างกว้างขวางเป็นครั้งคราว โรคนี้เกิดจากเชื้อไวรัส influenza ทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้ทุกช่วงอายุ โดยเฉพาะในผู้ที่มีร่างกายอ่อนแอ หญิงตั้งครรภ์ เด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง หรือผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันต่ำ อาการของโรคมีตั้งแต่ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ไอ น้ำมูกไหล เจ็บคอ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เบื่ออาหาร อาจพบภาวะแทรกซ้อนทางปอดหรืออาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ (1, 2)

สถานการณ์การระบาดของไข้หวัดใหญ่มักเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศทั่วโลก โดยพบการแพร่กระจายของโรคมากในช่วงฤดูหนาวระหว่างเดือนตุลาคมถึงมีนาคมในภูมิภาคเอเชีย อเมริกา และยุโรปในเขตซีกโลกเหนือ ส่วนซีกโลกใต้ระบาดมากในฤดูฝนระหว่างเดือนเมษายนถึงกันยายนของทุกปี การระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่อย่างกว้างขวางครั้งแรกในโลกและเป็นครั้งที่รุนแรงที่สุด คือ Spanish flu ในปี ค.ศ.1918 ซึ่งเป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H1N1 มีผู้ติดเชื้อไวรัสประมาณ 500 ล้านคน คิดเป็น 1 ใน 3 ของประชากรโลก และมีผู้เสียชีวิตกว่า 50 ล้านคน (3, 4) สำหรับในประเทศไทยพบว่า มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ต่อเนื่องทุกปี ข้อมูลจากกองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2561 รายงานจำนวนผู้ป่วยในโรคนี้ 172,457 ราย เสียชีวิต 31 ราย ส่วนในปี พ.ศ.2562 มีรายงานผู้ป่วย 390,733 ราย เสียชีวิต 27 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากปีก่อนหน้า แต่พบอัตราการเสียชีวิตน้อยลง

ในปัจจุบันประเทศไทยมีการรณรงค์ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่แก่ประชาชนกลุ่มเสี่ยงมากขึ้น (5, 6) การศึกษาในประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น เด็ก หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นต้น พบว่าการได้รับวัคซีนสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและลดอัตราการเสียชีวิตได้ (7-10) องค์การอนามัยโลกกำหนดสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่คาดว่าจะแพร่ระบาดทั่วโลกเพื่อนำไปพัฒนาวัคซีนและมีการค้นคว้าด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ส่งผลให้ลดความรุนแรงจากการเสียชีวิตจากโรคนี้ได้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการปรับเปลี่ยนลักษณะทางพันธุกรรมอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้การระบาดของโรคนี้ยังเกิดขึ้นอย่างสม่ำเสมอทุกปี และอาจเกิดการระบาดที่

รุนแรงขึ้นได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับไวรัสไข้หวัดใหญ่และยาที่ใช้ในการรักษาในปัจจุบัน เพื่อเป็นประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยหรือให้ความรู้กับผู้ที่สนใจ

ไวรัสไข้หวัดใหญ่

ไวรัสไข้หวัดใหญ่อยู่ในตระกูล orthomyxoviridae เป็นอาร์เอ็นเอไวรัส (RNA virus) มีเปลือกหุ้มด้านนอกจัดเป็น enveloped RNA Virus ประกอบด้วยสารพันธุกรรมเป็นพอลิเมอร์ของกรดไรโบนิวคลีอิก (RNA) แบบสายเดี่ยว ชนิด ขั้วลบ (negative-sense, single-stranded RNA segments) ที่แยกออกเป็น ส่วน ๆ (segment) (11) ไวรัสไข้หวัดใหญ่แบ่งออกเป็น 4 สายพันธุ์ คือ ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A, B, C และ D สายพันธุ์ A และ B เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต สายพันธุ์ A ทำให้เกิดการระบาดของโรคทั่วโลก และมักมีความรุนแรงมากกว่าสายพันธุ์ B เนื่องจากมีแหล่งกักโรคที่พบในสัตว์ (animal reservoirs) โดยมีนกและหมูเป็นแหล่งกักโรคสำคัญ (3) ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ C ทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจที่ไม่รุนแรงและไม่ก่อให้เกิดโรคระบาด ส่วนสายพันธุ์ D ไม่ก่อโรคในมนุษย์ (12)

ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A มีการแบ่งสายพันธุ์ย่อย (subtype) เป็นหลายชนิดตามลักษณะของโปรตีน (surface glycoprotein) ที่เปลือกหุ้มของไวรัส ได้แก่ ฮีแมกกลูตินิน (hemagglutinin: HA) และเอนไซม์นิวรามินิเดส (neuraminidase: NA) โดยทำหน้าที่จับกับตัวรับ (receptor) บนเซลล์ของเจ้าบ้านทำให้เชื้อเข้าสู่เซลล์ได้ ส่วน NA เป็นเอนไซม์ย่อยไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์ทำให้ไวรัสเป็นอิสระจากเซลล์และไปจับกับเซลล์อื่นและแพร่เชื้อต่อไป (13) HA สามารถแบ่งได้เป็น 18 ชนิด (H1 to H18 subtype) และ neuraminidase สามารถแบ่งได้เป็น 11 ชนิด (N1 to N11 subtype) ดังนั้นสายพันธุ์ย่อยของไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A ขึ้นกับชนิดของ H และ N เช่น H1N1, H3N2, H5N1 เป็นต้น ส่วนสายพันธุ์ B แบ่งออกเป็น 2 ตระกูล คือ ตระกูลวิกตอเรีย (Victoria lineage) และตระกูลยามากะตะ (Yamagata lineage) (12)

การระบาดและการเปลี่ยนสายพันธุ์

ในช่วงตั้งแต่ปี ค.ศ.1889 ถึงปัจจุบัน พบการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่หลายครั้ง โดยแต่ละครั้งเกิด

จากไวรัสหลากหลายสายพันธุ์ โดยเริ่มจากสายพันธุ์ H3N3 (Russian influenza ปี ค.ศ.1889) และมีการระบาดใหญ่ที่รุนแรงทั่วโลก (pandemic Influenza) ซึ่งมีผู้เสียชีวิตจำนวนมาก ได้แก่ H1N1 (Spanish influenza ปี ค.ศ. 1918), H2N2 (Asian influenza ปี ค.ศ. 1957) และ H3N2 (Hong Kong influenza ปี ค.ศ. 1968) ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 พบการระบาดของไวรัสสายพันธุ์ H1N1 สายพันธุ์ใหม่ ซึ่งมีส่วนประกอบของสารพันธุกรรมที่สืบทอดมาจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในคน สุนัข และสัตว์ปีก จึงทำให้เกิดการกลายพันธุ์เป็นเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ (reassortant virus) ที่สามารถติดต่อกับสัตว์มาสู่คนได้ (14, 15) เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่มีสารพันธุกรรมแยกออกเป็นหลายชิ้นส่วน (multiple genomic segment) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมได้หลากหลาย (genetic variation) ในกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัส ชิ้นส่วนของสารพันธุกรรมมีโอกาสสลับท่อนยีนกัน หรือเกิดการกลายพันธุ์ของไวรัส โดยการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ ดังนี้

1. antigenic drift เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงในบางส่วนของยีน (point mutation) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะค่อย ๆ เกิดอย่างต่อเนื่อง เกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการสร้างอาร์เอ็นเอของไวรัส ซึ่งเอนไซม์ RNA polymerase ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ขาดคุณสมบัติในการตรวจสอบความถูกต้องของการต่อสายอาร์เอ็นเอ (proofreading) ส่งผลให้ HA และ NA มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่มากพอที่จะทำให้ชนิดของ HA และ NA เปลี่ยนแปลงไป การเกิด antigenic drift ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถจดจำและป้องกันการเจ็บป่วยจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงนี้ได้ จึงเป็นสาเหตุของการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ในแต่ละปี

2. antigenic shift เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เป็นผลมาจากการแลกเปลี่ยนท่อนยีนระหว่างเชื้อไวรัส 2 ชนิดที่ติดเชื้อในเซลล์เดียวกัน เกิดเป็นไวรัสสายพันธุ์ใหม่ (reassortant) ซึ่งทำให้ชนิดของ HA และ NA เปลี่ยนแปลงไป การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเชื้อไวรัสเกิดขึ้นอย่างทันที โดยผู้ได้รับเชื้อไวรัสชนิดใหม่ไม่สามารถควบคุมไวรัสได้โดยระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่เดิม นำไปสู่การระบาดใหญ่ทั่วโลก พบได้ในไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A ที่เป็นสาเหตุให้เกิดการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสจากสัตว์มาสู่คนได้ ตัวอย่างการแพร่ระบาดของไวรัสสายพันธุ์ H1N1 ในปี ค.ศ.

2009 พบว่าเชื้อเกิดจากการเกิดรวมตัวกันของยีนระหว่างเชื้อไวรัสที่พบในสุกร คน และสัตว์ปีก (15, 16)

การกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้ง 2 ลักษณะถือเป็นปัญหาสำคัญในการควบคุมการแพร่ระบาดของไวรัสเนื่องจากส่งผลให้เกิดการพัฒนาสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่อยู่ตลอดเวลา และเกิดการระบาดประจำในแต่ละปีหรือในแต่ละฤดูกาล จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ประชากรติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้มากกว่าหนึ่งครั้ง และผลการควบคุมโรคโดยการฉีดวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ทำให้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของไวรัสที่เป็นส่วนประกอบของวัคซีน เพื่อให้ตรงกับสายพันธุ์ที่ระบาดใหม่ในแต่ละปี

พยาธิกำเนิด

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โดยเชื้อไวรัสอยู่ในเสมหะ น้ำมูก น้ำลาย สามารถติดต่อกันได้โดยการไอ จาม หรือสัมผัสสารคัดหลั่งของผู้ป่วย หลังจากไวรัสเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจ จะเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) และเพิ่มจำนวนในเซลล์เยื่อบุผิวทั้งระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง การติดเชื้อเริ่มจาก HA ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่อยู่บริเวณเปลือกผิวชั้นนอกของไวรัส จับกับตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ของเจ้าบ้าน คือ sialic acid (N-acetylneuraminic acid) พบได้บริเวณเยื่อเมือกของระบบทางเดินหายใจ โดยการจับก่อนข้างมีความจำเพาะสูง HA จะเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวกันระหว่างเยื่อหุ้มของไวรัสกับเซลล์เมมเบรนของเซลล์เจ้าบ้าน (membrane fusion) ทำให้ไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ในรูป endosome จากนั้น M2 protein จะลำเลียงโปรตอนผ่านแชนแนลเข้าสู่เซลล์ไวรัส ทำให้ภายในอนุภาคไวรัสมีความเป็นกรด ส่งผลให้เกิดการลอกเยื่อหุ้มเมมเบรนและเกิดการปลดปล่อยสารพันธุกรรมที่อยู่ในอนุภาคไวรัสเข้าสู่ cytoplasm ของเซลล์ที่ติดเชื้อ และเข้าสู่กระบวนการสร้างสารพันธุกรรมและการสังเคราะห์โปรตีนเพื่อเป็นส่วนประกอบของไวรัสตัวใหม่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ไวรัสออกจากเซลล์ด้วยกระบวนการ budding โดยมีเอนไซม์ NA ทำหน้าที่ตัดพันธะ glycoside linkage ที่เชื่อมระหว่าง sialic acid ของเซลล์เจ้าบ้านกับโปรตีนที่ผิวของเปลือกหุ้มอนุภาคไวรัส ทำให้อนุภาคไวรัสเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านและแพร่กระจายไปติดเชื้อสู่เซลล์ข้างเคียงต่อไปได้ (17) กระบวนการเพิ่มจำนวนและการออกจากเซลล์ของไวรัสทำให้เกิดความผิดปกติหรือความเสียหายของเซลล์เยื่อบุ

ทางเดินหายใจ เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ร่างกาย ส่งผลให้เกิดการหลั่งสารที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ มีการสร้าง cytokines และ chemokines ทำให้เกิดอาการแสดงของไข้หวัดใหญ่เกิดขึ้น (18, 19) ระยะพักตัวของไวรัส ไข้หวัดใหญ่ประมาณ 1-4 วัน ผู้ติดเชื้อไวรัสสามารถแพร่เชื้อได้ตั้งแต่ 1 วันก่อนมีอาการและสูงสุดประมาณ 5-7 วัน หลังมีอาการแสดงของการติดเชื้อไวรัส ในเด็กเล็กหรือผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันต่ำอาจแพร่เชื้อได้นานหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือน (20, 21)

การรักษาไวรัสไข้หวัดใหญ่

การรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน: ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือที่ไม่มีความเสี่ยงสูง อาจรักษาตามอาการและให้พักผ่อนที่บ้านเพื่อลดความเสี่ยงในการแพร่กระจายเชื้อไปสู่บุคคลอื่น การรักษาตามอาการ เช่น ให้รับประทานยาลดไข้ พร้อมทั้งติดตามอาการของตนเอง หากมีอาการแทรกซ้อนหรือมีอาการรุนแรงขึ้น ให้ไปพบแพทย์ทันทีเพื่อรับการรักษาและพิจารณาการใช้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ (22)

การรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่มีภาวะแทรกซ้อน: ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่มีภาวะแทรกซ้อนโดยอาการที่พบ เช่น หายใจลำบาก หายใจไม่เต็ม เจ็บหน้าอก สับสน ปวดกล้ามเนื้อรุนแรง ชัก ไข้สูงและมีแนวโน้มแย่ลง เป็นต้น ซึ่งอาจชักนำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมกับไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้ เช่น ไซนัสอักเสบ ปอดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ไช้สมองอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ (Myositis) การติดเชื้อในกระแสโลหิต เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ (22, 23)

ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่

ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบันที่ได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. The Food and Drug Administration: USFDA) ในปัจจุบันมี 6 รายการ ได้แก่ amantadine, rimantadine, oseltamivir, zanamivir, peramivir และ baloxavir marboxil (24) ดังตารางที่ 1

ยาสามารถแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ เป็น 3 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. ยาต้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein (M2 ion channel protein inhibitors): ไวรัสไข้หวัดใหญ่เข้าสู่เซลล์ของสิ่งมีชีวิตที่ติดเชื้อ โดยอาศัยตัวรับ (receptor-mediated endocytosis) โดยมี HA ที่เป็นไกลโคโปรตีนที่อยู่บริเวณเปลือกผิวชั้นนอกของไวรัส ทำหน้าที่จับกับตัวรับบนผิวเซลล์ จากนั้น HA จะเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวกันระหว่างเยื่อหุ้มของไวรัสกับเซลล์เมมเบรนของ host (membrane fusion) ทำให้ไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ โดยอยู่ในรูปของ endosome ห่อหุ้มอนุภาคของไวรัสไว้ M2 protein ทำหน้าที่เสมือนเป็น ion channel ที่ควบคุมการไหลผ่านเข้าออกของโปรตอน (H⁺) เพื่อรักษาสภาวะความเป็นกรดให้สมดุลภายในอนุภาคไวรัส M2 protein จะลำเลียงโปรตอนผ่านแชนแนลเข้าสู่เซลล์ไวรัส ทำให้ภายในอนุภาคไวรัสมีความเป็นกรดมากขึ้น เกิดกระบวนการลอกเยื่อหุ้มเมมเบรน (membrane un-coating process) ของไวรัส ทำให้เกิดการปลดปล่อย ribonucleoprotein complex เข้าสู่ cytoplasm ของเซลล์สิ่งมีชีวิตที่ติดเชื้อ จากนั้นไวรัสจะเข้าสู่กระบวนการสร้างสารพันธุกรรมและเจริญเติบโตแพร่กระจายต่อไปได้ (28, 29)

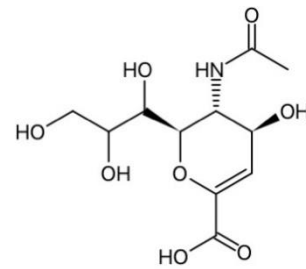
ตารางที่ 1. ยารักษาไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับอนุมัติจาก US FDA (25-27)

กลุ่มยา	ชื่อยา	วิธีทางให้ยา	สายพันธุ์ของไวรัส	ข้อบ่งใช้
M2 ion channel	amantadine*	รับประทาน	A	รักษาและป้องกันไข้หวัดใหญ่
protein inhibitors	rimantadine*	รับประทาน	A	รักษาและป้องกันไข้หวัดใหญ่
neuraminidase	oseltamivir	รับประทาน	A และ B	รักษาและป้องกันไข้หวัดใหญ่
inhibitors	zanamivir	สูดพ่น	A และ B	รักษาและป้องกันไข้หวัดใหญ่
	peramivir	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	A และ B	รักษาไข้หวัดใหญ่
cap-dependent	baloxavir	รับประทาน	A และ B	รักษาไข้หวัดใหญ่
endonuclease inhibitor	marboxil			

หมายเหตุ: ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ amantadine และ rimantadine ในการรักษาและป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากมีอัตราการดื้อยาสูง

ยาด้านไวรัสกลุ่มนี้จัดเป็นยาต้านไวรัสได้แก่ amantadine และ rimantadine ยับยั้งการทำงานของ M2 protein (M2 ion channel inhibitor) เพื่อป้องกันการปลดปล่อย ribonucleoprotein complex ออกจากอนุภาคไวรัสหลังจากเกิด membrane fusion ส่งผลให้หยุดกระบวนการสร้างสารพันธุกรรมของไวรัสได้ โดยข้อมูลยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein แสดงดังตารางที่ 2 ปัจจุบันการใช้ยาด้านไวรัสใช้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากยาให้ผลการรักษาต่อไวรัสหวัดใหญ่ชนิด A เท่านั้นและพบปัญหาการดื้อยามากกว่าร้อยละ 95 (30, 31)

2. ยาด้านเชื้อไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA (neuraminidase inhibitors): ยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA ในปัจจุบันเป็นที่นิยมใช้กันทั่วโลกและได้รับการยอมรับว่าความปลอดภัย สามารถรักษาอาการที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสหวัดใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ กลไกการออกฤทธิ์ของยาเกี่ยวข้องกับขั้นตอนสุดท้ายของการติดเชื้อ กล่าวคือ หลังจากกระบวนการสร้างสารพันธุกรรมของไวรัส ไวรัสจะออกจากเซลล์โดยวิธีการ budding ซึ่งผิวของไวรัสจะจับกับตัวรับ sialic acid ของเซลล์เจ้าบ้าน เอนไซม์ NA สามารถตัดพันธะ glycoside linkage ที่เชื่อมระหว่าง sialic acid ของเซลล์เจ้าบ้านกับโปรตีนที่ผิวของเปลือกหุ้มอนุภาคไวรัส ทำให้อนุภาคไวรัสเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านได้ ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้เป็นการป้องกันการติดเชื้อไปยังเซลล์

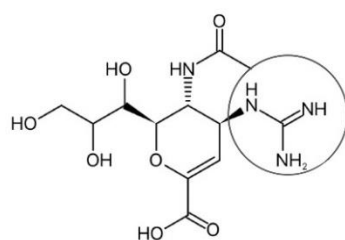


รูปที่ 1. โครงสร้างของ 2,3-didehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid (DANA)

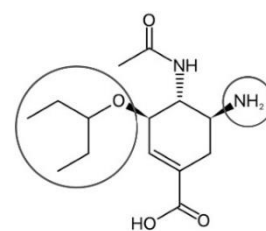
เจ้าบ้านอื่น ๆ และหยุดการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ (36)

ปัจจุบันยาด้านไวรัสหวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA มี 3 ชนิด ที่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ให้จัดจำหน่ายสู่ท้องตลาดทั่วโลก ได้แก่ zanamivir จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า relenza® ต่อมา oseltamivir จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า tamiflu® และ peramivir จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า rapivab® ยาด้านไวรัสหวัดใหญ่กลุ่มนี้พัฒนาจากโครงสร้างของ 2,3-didehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid (DANA) แสดงดังรูปที่ 1 ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ตัวแรกที่มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA ของไวรัสหวัดใหญ่ได้ (36, 37) โครงสร้างของยาด้านไวรัสหวัดใหญ่ในกลุ่มนี้ แสดงดังรูปที่ 2

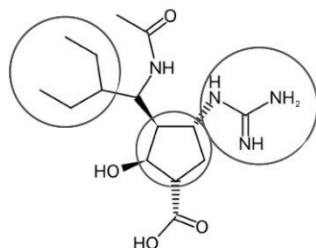
zanamivir เป็นยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA ตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ให้



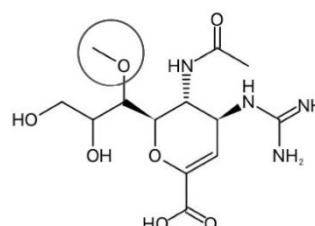
zanamivir



oseltamivir



peramivir



laninamivir

รูปที่ 2. โครงสร้างของยารักษาไวรัสหวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase

ตารางที่ 2. ข้อมูลยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein (32-35)

ชื่อยา	ชนิดของไวรัส	วิธีทาง	ขนาดยาทั่วไป	ข้อห้ามใช้	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
amantadine	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A	รับประทาน	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 200 มก. วันละครั้ง หรือ 100 มก. ทุก 12 ชม. ^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ 200 มก. วันละครั้ง หรือ 100 มก. ทุก 12 ชม. ^b เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> 1-9 ปี คือ 5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ^a (ไม่เกิน 150 มก.ต่อวัน); ≥10 ปี และ <40 กก.คือ 5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ^a ; ≥10 ปี และ ≥40 กก.คือ 100 มก. ทุก 12 ชม. ^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ ขนาดยาเดียวกับที่ใช้ในการรักษา ^b	มีประวัติแพ้ยา amantadine หรือ rimantadine หญิงให้นมบุตร ต้อหินมุมปิดที่ไม่ได้รับการรักษา	ประสาทหลอน (21%) เวียนศีรษะ (16%) ปากแห้ง (16%) การบวมของอวัยวะส่วนปลาย (16%) ท้องผูก (13%) พลัดตกหกล้ม (13%) ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (13%)
rimantadine	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A	รับประทาน	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 100 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5-7 วัน ^c <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ 100 มก. ทุก 12 ชม.เป็นเวลา 7 วัน ^d เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> 1-9 ปี คือ 6.6 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5-7 วัน ^c (ไม่เกิน 150 มก.ต่อวัน); ≥10 ปี คือ 5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 5-7 วัน ^c ; (ไม่เกิน 200 มก.ต่อวัน) ไม่แนะนำให้ใช้ยาในการป้องกัน	มีประวัติแพ้ยา amantadine, rimantadine หรือส่วนประกอบของยา	คลื่นไส้ (3%) เวียนศีรษะ (2%) นอนไม่หลับ (2%) เบื่ออาหาร (2%) อาเจียน (2%) ปากแห้ง (2%) ตื่นเต้น กระสับกระส่าย (1-2%)

^aเริ่มยาภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการไข้หวัดใหญ่และทานต่อเนื่องอีก 24-48 ชั่วโมงหลังจากอาการหายแล้ว (โดยทั่วไปประมาณ 3-5 วัน)

^bการให้ยาป้องกันในผู้ที่ไม่สามารถฉีดวัคซีนได้ในช่วงที่มีการระบาดของโรค โดยรับประทานยาต่อเนื่องในช่วงที่มีการระบาดและสามารถใช้ป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงหลังได้รับวัคซีนประมาณ 2 สัปดาห์ เนื่องจากระดับภูมิคุ้มกันจะสูงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อได้ใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์

^cเริ่มยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการไข้หวัดใหญ่

^dการป้องกันหลังสัมผัสผู้ติดเชื้ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน สำหรับการใช้ป้องกันการระบาดในองค์กรหรือสถาบัน (institutional outbreaks) ใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์และทานจนถึง 7 วันหลังพบผู้ติดเชื้อรายสุดท้าย และสามารถใช้อุปกรณ์ในช่วงที่มีการระบาดหลังได้รับวัคซีนประมาณ 2 สัปดาห์

จัดจำหน่ายสู่ท้องตลาดทั่วโลกในปี 1999 โครงสร้างของยาพัฒนามาจาก DANA โดยการแทนที่ตำแหน่ง C4 ด้วย guanidine group เป็นยาในรูปแบบสตูพ่นทางปาก ต่อมา มีการพัฒนา oseltamivir จาก DANA เช่นเดียวกัน โดยมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง 2 ตำแหน่ง คือแทนที่ตำแหน่ง C4 ด้วย amino group และแทนที่ glycerol side chain ด้วย bulky hydrophobic pentyl ether side chain ยาตัวนี้สามารถใช้เป็นยาในรูปแบบรับประทานได้ โดยยาเป็น prodrug อยู่ในรูปแบบ oseltamivir phosphate เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับได้เป็นสารออกฤทธิ์ oseltamivir carboxylate (36, 38)

peramivir มีโครงสร้างหลักเป็น cyclopentane ring ซึ่งถือเป็นข้อแตกต่างทางเคมีที่เด่นชัดเมื่อเปรียบเทียบกับ zanamivir และ oseltamivir ที่ใช้เป็นสารต้นแบบในการพัฒนายา peramivir โครงสร้างทางเคมีของยา peramivir ตำแหน่ง c4 ถูกแทนที่ด้วย guanidine group เช่นเดียวกับ zanamivir และมีหมู่ bulky hydrophobic side chain เช่นเดียวกับ oseltamivir โดยยาเป็นรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (39) ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาโดยการให้ยารับประทานหรือยาสูดพ่นได้

แม้ว่าในปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา ทำให้มีการใช้ยากันอย่างแพร่หลาย แต่ก็เริ่มพบปัญหาการดื้อยาซึ่งพบมากในยา oseltamivir (23) และยังมียาในกลุ่มนี้ที่อยู่ในขั้นตอนการทดสอบทางคลินิกในขั้นที่ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ laninamivir จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า inavir® เป็นอนุพันธ์ของ zanamivir มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโดยการแทนที่ตำแหน่ง C7 ด้วย -OCH₃ ทำให้ยาออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น สามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง ยาเป็นรูปแบบสตูพ่นทางปาก ซึ่งปัจจุบันได้รับการอนุมัติให้จัดจำหน่ายเฉพาะในประเทศญี่ปุ่นเท่านั้น ข้อมูลยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NA แสดงดังตารางที่ 3

3. ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ viral polymerase: ยาด้านไวรัสกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส โดยสารพันธุกรรมของไวรัสเป็นอาร์เอ็นเอสายลบ มีโครงสร้างเป็นเกลียวคู่และมีโปรตีน polymerase complex ที่ประกอบด้วยโปรตีนย่อยที่สำคัญ 3 ชนิด คือ polymerase basic protein1 (PB1), polymerase basic protein2 (PB2) และ polymerase acidic protein (PA) ซึ่ง

มีหน้าที่ในการสังเคราะห์โปรตีนเพื่อเป็นส่วนประกอบของไวรัสตัวใหม่ กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนของไวรัสเกิดขึ้นภายในนิวเคลียสของเซลล์ที่ติดเชื้อ กระบวนการสร้างสาย mRNA ของไวรัสใช้กลไกที่เรียกว่า "cap-snatching" ในกระบวนการเริ่มต้นของการสังเคราะห์ mRNA ของไวรัส โปรตีน PB2 จะเข้าจับกับส่วน 5' cap mRNA ของเซลล์เจ้าบ้าน เพื่อเริ่มต้นการถอดรหัสสารพันธุกรรม จากนั้นเอนไซม์ แคพ เอนโดนิวคลีเอส (Cap-dependent endonuclease) ซึ่งอยู่บนโปรตีน PA จะทำหน้าที่ตัด cap primer ของ host ออก เป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้น ๆ ประมาณ 10-13 นิวคลีโอไทด์ และจะนำมาใช้เป็นสายนิวคลีโอไทด์เริ่มต้น (primer) ในการสังเคราะห์ mRNA ของไวรัส โดยใช้เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ที่อยู่บนโปรตีน PB1 (41, 42) ยารักษาไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของ viral polymerase ที่ได้รับการอนุมัติให้จัดจำหน่ายเพื่อรักษาไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบัน ได้แก่ baloxavir, marboxil และ favipiravir โดยข้อมูลแสดงดังตารางที่ 4

ยา baloxavir marboxil เป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมตาบอลิซึมโดยเกิดปฏิกิริยา hydrolysis เป็นกรด baloxavir (active form) (45) โครงสร้างของยาและสารออกฤทธิ์แสดงดังรูปที่ 3 ยาใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cap-dependent endonuclease ซึ่งอยู่ใน PA ของ polymerase complex ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ ส่งผลให้ไม่สามารถตัด cap primer เป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้น ๆ เพื่อใช้ในการสร้าง mRNA ของไวรัสได้ ทำให้ขัดขวางการสร้างโปรตีนของไวรัส ที่จะใช้เป็นส่วนประกอบในการสร้างไวรัสตัวใหม่ (46) baloxavir เป็นยาในรูปแบบรับประทาน จัดจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้า xofluza® รับประทานเพียงครั้งเดียว (single dose) ผลข้างเคียงของยาที่พบ ได้แก่ ท้องเสีย หายใจลำบาก เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ เม็ดเลือดขาวต่ำ ท้องผูก (47)

ยา favipiravir เป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์โดยเอนไซม์ hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) ให้อยู่ในโครงสร้าง ribose-5'-monophosphate (RMP) ก่อนและถูกเมตาบอลิซึมต่อกลายเป็นสารออกฤทธิ์ favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate (favipiravir-RTP) (48) ยาออกฤทธิ์ยับยั้งแบบจำเพาะต่อเอนไซม์ RNA-dependent

ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase (25-27, 40)

ชื่อยา	ชนิดของไวรัส	วิธีการทาง	ขนาดยาทั่วไป	ข้อห้ามใช้	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
oseltamivir	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B	รับประทาน	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 75 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ 75 มก. วันละครึ่ง^b เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> 2 สัปดาห์ ถึง <1 ปี คือ 3 มก./กก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a 1-12 ปี แบ่งตามน้ำหนัก <15 กก. คือ 30 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a 15-23 กก. คือ 45 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a 23-40 กก. คือ 60 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a >40 กก. คือ 75 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a ≥13 ปี คือ 75 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> 1-12 ปี แบ่งตามน้ำหนัก 15 กก. คือ 30 มก. วันละครึ่ง เป็นเวลา 10 วัน^c 15-23 กก. คือ 45 มก. วันละครึ่ง เป็นเวลา 10 วัน^c 23-40 กก. คือ 60 มก. วันละครึ่ง เป็นเวลา 10 วัน^c >40 กก. คือ 75 มก. วันละครึ่ง เป็นเวลา 10 วัน^c ≥13 ปี คือ 75 มก. วันละครึ่ง เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน^c	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา	ปวดศีรษะ (10-20%) คลื่นไส้ (10%) อาเจียน (9%) อ่อนเพลีย (8%) ท้องเสีย (3%) นอนไม่หลับ (1%)
zanamivir	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B	สูดพ่น	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 10 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ 10 มก. วันละครึ่ง^{d,e} เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> >7 ปี คือ 10 มก. ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 5 วัน^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> ≥5 ปี คือ 10 มก. วันละครึ่ง^d	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบ ของยา (ประกอบด้วยโปรตีนจากนม) มีโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ เช่น Asthma COPD	ปวดศีรษะ(13-24%) เจ็บคอ (8-19%) ไอ (7-17%) ติดเชื้อไวรัส (3-13%) คลื่นไส้ (3%) ไซนัสอักเสบ (3%) เวียนศีรษะ (2%)

ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase (25-27, 40) (ต่อ)

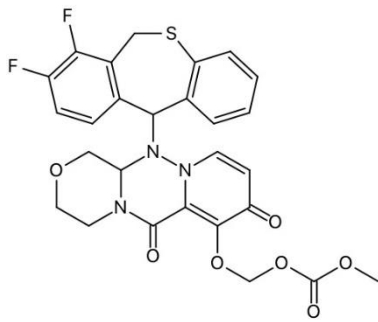
ชื่อยา	ชนิดของไวรัส	วิธีการ	ขนาดยาทั่วไป	ข้อห้ามใช้	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
peramivir	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 600 มก.ครั้งเดียว ^a ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกัน เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> 2-12 ปี คือ 12 มก./กก. ครั้งเดียว ^a (ไม่เกิน 600 มก.) ≥13 ปี คือ 600 มก.ครั้งเดียว ^a ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกัน	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา มี อุบัติการณ์เกิดอาการแพ้ยา ที่รุนแรง ได้แก่ anaphylaxis, erythema multiforme และStevens- Johnson Syndrome	ท้องเสีย (8%) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล <1 x 10 ⁹ /L (8%) เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด (5%) ค่าเอนไซม์ CPK สูงขึ้น (≥6 xULN) (5%) ท้องผูก (4%) นอนไม่หลับ (3%)
laninamivir	ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B	สูดพ่น	ผู้ใหญ่ <u>ขนาดยาในการรักษา</u> คือ 40 มก.ครั้งเดียว ^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> คือ 40 มก.ครั้งเดียว หรือ 20 มก.วันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน ^f เด็ก <u>ขนาดยาในการรักษา</u> <10 ปี คือ 20 มก.ครั้งเดียว ^a ≥10 ปี คือ 40 มก.ครั้งเดียว ^a <u>ขนาดยาในการป้องกัน</u> <10 ปี คือ 20 มก.ครั้งเดียว ^f ≥10 ปี คือ 40 มก.ครั้งเดียว หรือ 20 มก.วันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน ^f	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา หรือส่วนประกอบของยา มี โรคเกี่ยวกับระบบทางเดิน หายใจ เช่น Asthma COPD	ท้องเสีย (3.2%) คลื่นไส้ (6.6%) อาเจียน (1.6%)

^aเริ่มยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการไข้หวัดใหญ่; ^bการให้ยาป้องกันหลังสัมผัสโรค(exposure) พิจารณาให้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่ที่ใกล้ชิดกับผู้ติดเชื้อภายใน 48 ชม. โดยให้ยาต่อเนื่อง 7 วันหลังสัมผัสโรคในผู้ที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่แล้ว หรือ 2 สัปดาห์ในผู้ที่ยังไม่ได้รับวัคซีน สำหรับการป้องกันการระบาดในองค์กรหรือสถาบัน (Institutional outbreaks) ให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์และทานจนถึง 1 สัปดาห์หลังพบผู้ติดเชื้อรายสุดท้าย; ^cเริ่มยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังสัมผัสโรค (exposure) สำหรับการป้องกันการระบาดในชุมชน (community outbreak) สามารถให้ยาได้นานถึง 6 สัปดาห์; ^dการป้องกันการติดเชื้อในผู้อาศัยในบ้านเดียวกัน (household exposure) ให้ยา 7 วันหลังสัมผัสโรค การป้องกันการระบาดในองค์กรหรือสถาบัน (Institutional outbreaks) ให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์และทานอย่างน้อยอีก 7 วันหลังพบผู้ติดเชื้อรายสุดท้าย; ^eใช้ป้องกันการระบาดในชุมชน (community outbreak) โดยให้ยาต่อเนื่องในช่วงที่มีการระบาดได้นานถึง 28 วัน; ^fเริ่มยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังสัมผัสโรค

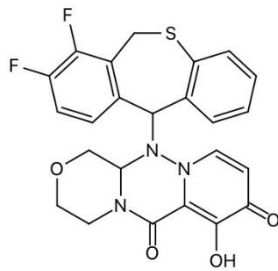
ตารางที่ 4. ยารักษาไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดยับยั้งการทำงานของ viral polymerase (43, 44)

ชื่อยา	ชนิดของไวรัส	วิธีการทาง	ขนาดยาทั่วไป	ข้อห้ามใช้	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Baloxavir marboxil	ไวรัสไข้หวัด ใหญ่สายพันธุ์ A และ B	รับประทาน	ผู้ใหญ่ ขนาดยาในการรักษา 40 ถึง <80 กก. คือ 40 มก.ครั้งเดียว ^a ≥80 กก.คือ 80 มก.ครั้งเดียว ^a ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกัน เด็ก ขนาดยาในการรักษา ใช้ในเด็กอายุ ≥12 ปีและน้ำหนัก ≥ 40 กก. 40 ถึง <80 กก. คือ 40 มก.ครั้งเดียว ^a ≥80 กก.คือ 80 มก.ครั้งเดียว ^a ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกัน	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา	ท้องเสีย (3%) หลอดลมอักเสบ (2%) คลื่นไส้ (1%) โพรงจมูกอักเสบ (1%) ปวดศีรษะ (1%)
Favipiravir	ไวรัสไข้หวัด ใหญ่สายพันธุ์ A B และอาร์ เอ็นเอไวรัส ชนิดอื่นๆ	รับประทาน	ผู้ใหญ่ ขนาดยาในการรักษา คือ 1600 มก.วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 1 วัน จากนั้น 600 มก.วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน ไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกัน เด็ก ไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาและป้องกัน	ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา หญิงตั้งครรภ์	เพิ่มระดับยูริกในเลือด (4.79%) ท้องเสีย (4.79%) จำนวนนับของเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (1.80%) ค่าเอนไซม์ ALT สูงขึ้น (1.60%)

^aเริ่มยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการไข้หวัดใหญ่



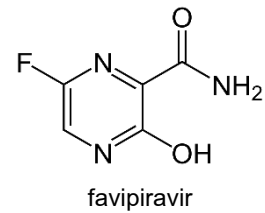
baloxavir marboxil



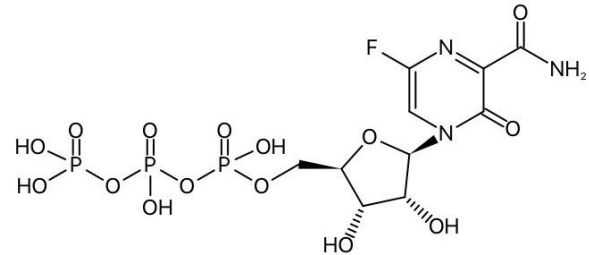
baloxavir acid

รูปที่ 3. โครงสร้างของยา baloxavir marboxil (prodrug form) และ baloxavir acid (active form)

RNA polymerase (RdRP) ที่อยู่บนโปรตีน PB1 ของไวรัส โครงสร้างของยา favipiravir และสารออกฤทธิ์ favipiravir-RTP แสดงดังรูปที่ 4 RdRP มีความสำคัญในกระบวนการจำลองหรือถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) โครงสร้างของสารออกฤทธิ์จะยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive) กับพิวรีนนิวคลีโอไทด์ โดยจะเข้าไปแทนที่กัวโนซีนไตรฟอสเฟต (guanosine triphosphate; GTP) และอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate; ATP) ในกระบวนการต่อสายของอาร์เอ็นเอไวรัส ทำให้ไม่สามารถต่อสายของอาร์เอ็นเอไวรัสได้ โดยมีผลยับยั้งทั้งไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A B และ C อีกทั้งการออกฤทธิ์ไม่ได้จำกัดเฉพาะในไวรัสไข้หวัดใหญ่เท่านั้น ยังสามารถยับยั้งอาร์เอ็นเอไวรัสชนิดอื่น ๆ ได้หลายชนิด ได้แก่ arenaviruses, bunyaviruses, flaviviruses, alphaviruses, picornaviruses และ noroviruses จัดเป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antiviral) (49-51) ปัจจุบันยาได้รับการอนุมัติให้จัดจำหน่ายเพื่อรักษาไข้หวัดใหญ่ในประเทศญี่ปุ่นเท่านั้น ขนาดยาที่ใช้ คือ 1600 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 วัน จากนั้นลดขนาดยา ลงเป็น 600 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน (52)



favipiravir



favipiravir-RTP

รูปที่ 4. โครงสร้างของยา favipiravir และสารออกฤทธิ์ favipiravir-RTP

สรุป

โรคไข้หวัดใหญ่มีการระบาดต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี และมีการระบาดใหญ่ที่รุนแรงทั่วโลกหลายครั้ง ซึ่งในปัจจุบันยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขในหลายประเทศทั่วโลกเนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการกลายพันธุ์ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถจดจำและป้องกันการเจ็บป่วยจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้ นอกจากนี้ยังพบปัญหาการดื้อยาของไวรัสไข้หวัดใหญ่มากขึ้น ทำให้มีความจำเป็นที่นักวิจัยต้องคิดค้นและพัฒนาายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพสูง ในปัจจุบันมีการคิดค้นยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่นิคมใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดี และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาในอดีต ถือเป็นการพัฒนาที่สำคัญเพื่อป้องกันและรักษาโรค ลดความสูญเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการแพร่ระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะเกิดในอนาคตได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รศ.ดร.พญ.อติพร อิงค์สาธิต ที่ให้ความกรุณาในอ่านและตรวจทานบทความ พร้อมให้คำปรึกษาแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการเขียนบทความ และขอขอบพระคุณ เกษัชกรหญิงพัชรินทร์ สุภาพโสภณ ที่ให้การสนับสนุนเป็นที่ปรึกษาให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือจนการเขียนบทความสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017; 390: 697-708.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical signs and symptoms of influenza [online]. 2019 [cited Jan 3, 2020]. Available from: www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm.
3. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. *Pathogens*. 2016; 5: 66.
4. Centers for Disease Control and Prevention. History of 1918 flu pandemic [online]. 2018 [cited Jan 5, 2020]. Available from: www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm.
5. Department of Disease Control. Influenza surveillance reports [online]. 2020 [cited May 22, 2020]. Available from: ddc.moph.go.th/uploads/files/1094720200108023307.pdf.
6. Department of Disease Control. Influenza [online]. 2019 [cited Jun 19, 2020]. Available from: ddc.moph.go.th/disease_detail.php?d=13.
7. Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, Tansarli GS, Zervou FN, Kalligeros M, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6: ofz159.
8. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, Katz MA, Drews SJ, Azziz-Baumgartner E, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: a multi-country retrospective test negative design study, 2010-2016. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 1444-53.
9. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017; 139: e20164244.
10. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, Biondi I, Bianchi J, Bonanni P, et al. Impact of influenza vaccination on all-cause mortality and hospitalization for pneumonia in adults and the elderly with diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8: 263.
11. Stevaert A, Naesens L. The influenza virus polymerase complex: an update on its structure, functions, and significance for antiviral drug design. *Med Res Rev*. 2016; 36: 1127-73.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses [online]. 2017 [cited Oct 17, 2019]. Available from: www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm.
13. Das K, Aramini JM, Ma LC, Krug RM, Arnold E. Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets. *Nat Struct Mol Biol*. 2010; 17: 530-8.
14. Francis ME, King ML, Kelvin AA. Back to the future for influenza preimmunity-looking back at influenza virus history to infer the outcome of future infections. *Viruses*. 2019; 11: 122.
15. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol*. 2018; 31: 174-83.
16. Centers for Disease Control and Prevention. How the flu virus can change: drift and shift [online]. 2019 [cited May 2, 2020]. Available from: www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm.
17. Dou D, Revol R, Ostbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol*. 2018; 9: 1581.
18. Edinger TO, Pohl MO, Stertz S. Entry of influenza A virus: host factors and antiviral targets. *J Gen Virol*. 2014; 95: 263-77.
19. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 3-10
20. Centers for Disease Control and Prevention. How flu spreads [online]. 2019 [cited Jun 26, 2020]. Available from: www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm.

21. Nguyen HH. Influenza [online]. 2020 [cited Jun 26, 2020]. Available from: emedicine.medscape.com/article/219557-overview.
22. World Health Organization. Influenza (seasonal) [online]. 2018 [cited May 22, 2020]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
23. Centers for Disease Control and Prevention. Flu symptoms & complications [online]. 2019 [cited May 22, 2020]. Available from: www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians [online]. 2018 [cited Oct 19, 2019]. Available from: www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm.
25. Medscape. Oseltamivir (Rx) [online]. 2019 [cited Dec 10, 2019]. Available from: reference.medscape.com/drug/tamiflu-oseltamivir-342618#0.
26. Medscape. Zanamivir (Rx) [online]. 2019 [cited Dec 10, 2019]. Available from: reference.medscape.com/drug/relenza-zanamivir-342636.
27. Medscape. Peramivir (Rx) [online]. 2019 [cited Dec 10, 2019]. Available from: reference.medscape.com/drug/rapivab-peramivir-999307.
28. Pielak RM, Chou JJ. Influenza M2 proton channels. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1808: 522-9.
29. Wang J, Qiu JX, Soto C, DeGrado WF. Structural and dynamic mechanisms for the function and inhibition of the M2 proton channel from influenza A virus. *Curr Opin Struct Biol*. 2011; 21: 68-80.
30. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder JI. Anti-Influenza treatment: drugs currently used and under development. *Archivos de Bronconeumología* 2017; 53: 19-26.
31. Ma C, Zhang J, Wang J. Pharmacological characterization of the spectrum of antiviral activity and genetic barrier to drug resistance of M2- S31N channel blockers. *Mol Pharmacol*. 2016; 90: 188-98.
32. Uptodate. Rimantadine: drug information [online]. 2020 [cited Jun 21, 2020]. Available from: www.uptodate.com/contents/rimantadine-drug-information?search=rimantadine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
33. Medscape. Rimantadine (Rx) [online]. 2020 [cited Jun 21, 2020]. Available from: reference.medscape.com/drug/flumadine-rimantadine-342626#0.
34. Medscape. Amantadine (Rx) [online]. 2020 [cited Jun 21, 2020]. Available from: reference.medscape.com/drug/osmolex-er-gocovri-amantadine-342604.
35. Uptodate. Amantadine: drug information [online]. 2020 [cited Jun 21, 2020]. Available from: www.uptodate.com/contents/amantadine-drug-information?search=amantadine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~68&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
36. Laborda P, Wang SY, Voglmeir J. Influenza neuraminidase inhibitors: synthetic approaches, derivatives and biological activity. *Molecules*. 2016; 21: 1513.
37. McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7 Suppl 1: 25-36.
38. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: who, when, where?. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 222-5.
39. Shetty AK, Peek LA. Peramivir for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10: 123-43.
40. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9: 851-7.
41. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus

- polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018; 160: 109-17.
42. Mifsud EJ, Hayden FG, Hurt AC. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses. *Antiviral Res.* 2019; 169: 104545.
43. Medscape. baloxavir marboxil (Rx) [online]. 2019 [cited Dec 10, 2019]. Available from: reference.medscape.com/drug/xofluza-baloxavir-marboxil-1000275#0.
44. Fujifilm Toyama Chemical Co. L. AVIGAN Tablets 200 mg Chuo-ku: FUJIFILM Toyama Chemical Co; [online]. 2019 [cited Jun 28, 2020]. Available from: www.sukl.cz/file/92989_1_1/download/.
45. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep.* 2018; 8: 9633.
46. O'Hanlon R, Shaw ML. Baloxavir marboxil: the new influenza drug on the market. *Curr Opin Virol.* 2019; 35: 14-8.
47. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379: 913-23.
48. Naesens L, Guddat LW, Keough DT, van Kuilenburg AB, Meijer J, Vande Voorde J, et al. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol Pharmacol.* 2013; 84: 615-29.
49. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100: 446-54.
50. Principi N, Camilloni B, Alunno A, Polinori I, Argentieri A, Esposito S. Drugs for influenza treatment: is there significant news? *Front Med (Lausanne).* 2019; 6: 109.
51. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93: 449-63.
52. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512.