

## การทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง

การรักษาวัณโรคยังคงใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา ยาที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรคในปัจจุบัน และได้รับการยอมรับโดย องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) ของสหรัฐอเมริกา เช่น isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, ethambutol, rifapentine, cycloserine, ethionamide, capreomycin, PAS และ streptomycin ส่วนยาที่ไม่ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาแต่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ได้ เช่น rifabutin aminoglycosides (amikacin, kanamycin), fluoroquinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin) (ตารางที่ 2) สำหรับขั้นตอนการรักษา ผู้ป่วยทุกราย (รวมทั้งที่มีการติดเชื้อเอชไอวี) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ควรได้รับการรักษาด้วยระบบยาแนวที่หนึ่งซึ่งเป็นที่ยอมรับตามมาตรฐานสากล ด้วยยาที่มีการยืนยันผล bioavailability โดยในระยะเริ่มต้น 2 เดือนแรก ควรประกอบด้วยยา isoniazid rifampicin pyrazinamide และ ethambutol ระยะต่อเนืองที่ควรใช้มากที่สุดก็คือ isoniazid กับ rifampicin เป็นเวลาอีก 4 เดือน โดยขนาดของยา แต่ละขนานควรใช้ตามข้อเสนอแนะสากล และแนะนำให้ใช้ยาเม็ดรวมหลายขนาน ซึ่งมีทั้ง 2 ขนาน 3 ขนาน และ 4 ขนาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่กินยาเอง ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ได้รับการรักษามีอัตราการตายร้อยละ 40-60 ปัจจุบันมีวิธีการรักษาวัณโรคระยะสั้น โดยการให้ยารักษาควบคู่กันไปหลายขนาน หากรักษาครบกำหนดจะมีอัตราหาย ร้อยละ 90 การรักษายาจะใช้ร่วมกันหลายชนิด กรณีผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนาน โดยเฉพาะที่ดื้อยา isoniazid และ rifampicin (MDR-TB) ควรได้รับการรักษาด้วยระบบยารักษาวัณโรคแนวที่สอง โดยประกอบด้วยยาที่ทราบหรือน่าจะยังได้ผลอย่างน้อย 4 ขนาน เป็นเวลา 18 – 24 เดือน และต้องดูแลอย่างเข้มงวด (กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข 2550)

ตารางที่ 2. แสดงยารักษาวัณโรคที่มีใช้ในปัจจุบัน (ลูตินันท์ และ ฉันทชาย 2549)

First-line drugs	Second-line drugs
Isoniazid	Cycloserine
Rifampin	Ethionamide
Rifapentine	Levofloxacin*
Rifabutin*	Moxifloxacin*
Ethambutol	Gatifloxacin*
Pyrazinamide	Para-aminosalicylic acid
Streptomycin	Amikacin/kanamycin*
	Capreomycin

\* ไม่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA)

## อาการข้างเคียงของยา

Rifampicin : ปัสสาวะ น้ำตา เหงื่อ และ อุจจาระอาจเป็นสีส้ม – แดง โดยไม่มีอันตรายใด ๆ

Isoniazid, INH : ผื่นไข้ หรืออาการแพ้อื่น ๆ อาจทำให้ระดับวิตามิน บี 6 ลดลง ถ้าเกิดขึ้นจะทำให้รู้สึก ชา ปวดแสบปวดร้อน รู้สึกเหมือนผิวหนังใหม่ที่บริเวณมือเท้า เกิดสิ่วอักเสบ

Ethambutol : หากรับประทานขนาดสูงเป็นเวลานานจะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีนมองภาพเห็นซ้อน ผื่น ปวดตา

Pyrazinamide : เป็นไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน

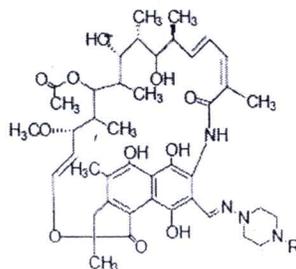
Streptomycin : ผื่น วิถีไข้ นิดเข้ากล้าม

## ยาที่ใช้รักษา TB

ปัจจุบันมีสารประกอบหลากหลายประเภทภายใต้การวิจัยและพัฒนาเพื่อให้ได้ตัวยาใหม่ที่ใช้รักษาวัณโรค ตัวอย่างเช่น thiolactomycin และ analogs, ethambutol analogs, mefloquine และ analogs, deazapteridines, 9-benzylpurines, benzoxazines, diterpenoids, imidazo (4,5 -c) pyridines, tryptanthrin และ analogs, clofazimine, phenazines, 1,2,4-triazoles, isoniazid analogs, fulleropyrrolidines, อนุพันธ์ของ toluidine, saccharides, quinolones, oxazolidinones และ miconazole analogues เช่นเดียวกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ calanolide มีการจดสิทธิบัตรของสารใหม่ที่ออกฤทธิ์ต้านวัณโรค ได้แก่ สาร pyrrolidine-2,5-dione และ piperidine-2,6-dione derivatives, สารพวก sulpho, halogenated *p*-aminosalicylic acid และ thioacetazone และ *p*-guanidinosalicylate sodium hydrochloride (de Souza, 2006)

### Rifampicin

หลังจากมีการค้นพบ rifamycins ยา rifampicin ก็ได้ถูกปรับเข้ามาใช้ในการรักษาวัณโรค โดยเป็นยาที่ใช้ใน frist line โดยใช้ร่วมกับยา isoniazid และ ethambutol (Bijev & Georgieva, 2010)

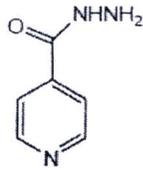


R = CH<sub>3</sub>, Rifampicin

R = CH<sub>3</sub>, Rifabutin; R = , Rifapentine

## Isoniazid

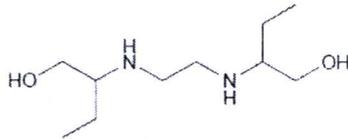
สารชนิดนี้ค้นพบโดย Domagk ในปี 1952 ต่อมาได้กลายเป็นยาที่ออกฤทธิ์มากที่สุดตัวหนึ่ง และเป็นยาที่ประสบความสำเร็จในการรักษาวัณโรค



Isoniazid

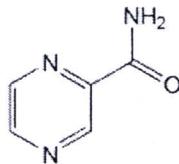
## Ethambutol

สาร ethambutol เป็นสารสังเคราะห์โดย Wilkinson ในปี 1961 เป็นสาร amino alcohol ยับยั้งเชื้อสายพันธุ์ Mycobacterium ได้ส่วนมาก



## Pyrazinamide

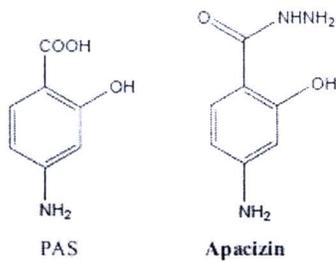
สารชนิดนี้มีโครงสร้างเลียนแบบของ nicotinamide เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง semidominant bacilli ที่ไม่มีผลโดยยาตัวอื่น และสามารถรวมกับ isoniazid และ rifampicin ได้ผลดีและใช้ในการรักษาได้นานถึง 6 เดือน



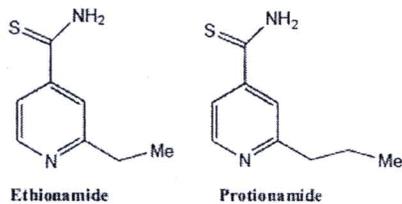
ยาที่ใช้รักษาใน second line

## P-Aminosalicylic acid (PAS)

สาร PAS นี้มีรายงานในปี 1946 ถึงคุณสมบัติในการยับยั้งเชื้อวัณโรค โดยทั่วไปไม่ค่อยได้ใช้ยานี้ในการรักษา แต่อาจใช้ในกรณีให้ยากับพวกที่ดื้อยา (MDR-TB) สาร hydrazide ของ PAS (apacizin) มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคที่ดี



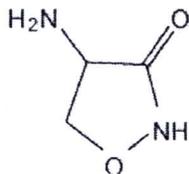
**Ethionamide และ Protionamide**



สารประกอบทั้งสองมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน และถูกนำมาใช้ในการรักษาขั้นที่สอง สาร protionamide มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ mycobacterial (*M. leprae*, *M. avium*) โดยสารนี้สามารถฆ่าเชื้อ *M. leprae* ได้เร็วกว่า Ethionamide

**Cycloserine**

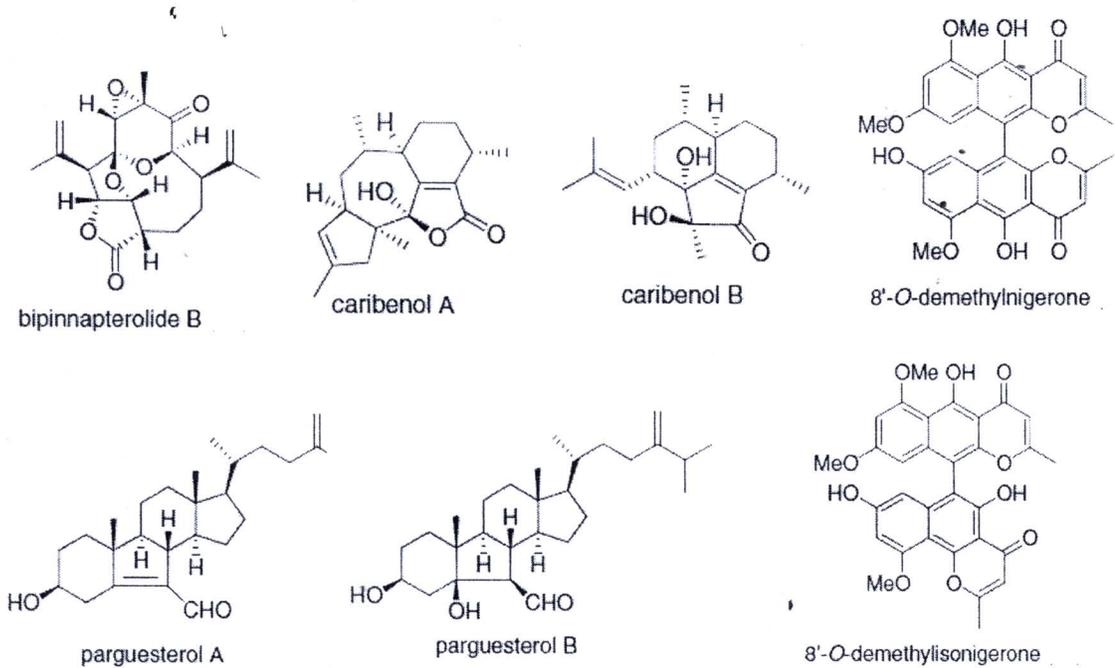
สารชนิดนี้มีโครงสร้างเลียนแบบของ amino acid D-alanine มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ช่วงกว้าง สามารถยับยั้งเชื้อ Mtb ที่ความเข้มข้น 5-20 µg/mL



**สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรค**

สารประกอบที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคที่ได้จากแหล่งธรรมชาติ จะมีฤทธิ์ที่กว้างสามารถที่จะใช้ในการพัฒนาเป็นตัวยาใหม่ได้ ซึ่งไม่แต่เพียงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ แต่ยังสามารถยับยั้งกลไกการต้านทาน (เช่น efflux pumps) หรือปรับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย (เช่น macrophage stimulation) อีกด้วย สารเคมีที่ฟองน้ำผลิตนี้กลายเป็นแหล่งสาร secondary metabolites ที่น่าสนใจซึ่งแสดงคุณสมบัติที่หลากหลาย เช่น anti-microbial, anti-cancer, anti-viral, anti-HIV, anti-TB และ anti-inflammatory activities สารเหล่านี้มีส่วนที่จะถูกพัฒนาเป็นยารักษาโรคได้รวมถึงสารตัวยาที่ใช้ยับยั้งเชื้อวัณโรคด้วย

ระหว่างปี 2007-2008 พบการรายงานการค้นพบสารออกฤทธิ์ต้านวัณโรคจากทั่วโลก 10 สารประกอบใหม่ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล ในปี 2007 Ospina *et al.* แยกสาร oxapolycyclic diterpene bipinnapterolide B จาก gorgonian coral *Pseudopterogorgia bipinnata* แสดงฤทธิ์ต้านการเจริญของเชื้อ Mtb H37Rv (ยับยั้ง 66% ที่ค่า MIC 128  $\mu\text{g/mL}$ ) และ Wei *et al.* (2007a, b) สามารถแยกสาร tricycyclic norditerpenes caribenols A และ B ได้จากสาหร่ายทะเล *Pseudopterogorgia elisabethae* โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Mtb (H37Rv, MIC=128 และ 63  $\mu\text{g/mL}$  ตามลำดับ) และยังสามารถแยกสารสเตอรอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านวัณโรค parguesterols A และ B ได้จากฟองน้ำทะเล *Svenzea zeai* (MIC=7.8 and 11.2  $\mu\text{g/mL}$  ตามลำดับ) ต่อมาในปี 2008 Zhang *et al.* แยกสารประกอบไดเมอร์ 2 ตัว 8'-O-demethylnigerone และ 8'-O-demethylisonigerone จากเชื้อราทะเล *Aspergillus carbonarius* โดยแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Mtb (H37Rv, MIC=43 and 21.5  $\mu\text{M}$ ) ตามลำดับ

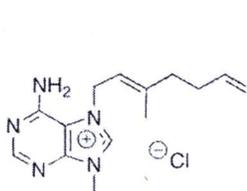


### สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากฟองน้ำทะเลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรค

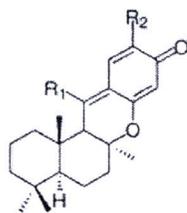
สารต้านเชื้อวัณโรคที่แยกได้จากฟองน้ำทะเลได้มีการรายงานมาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งสารประกอบส่วนใหญ่จะเป็นสารกลุ่ม terpenoid และอนุพันธ์ alkaloid, indole, quinones หรือ hydroquinone เป็นต้น

ในปี 2000 Mangalindan *et al.* รายงานการแยกสารประกอบที่ได้จากฟองน้ำ *Agelas sp.* ได้แก่ สาร agelasine F ซึ่งแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อดื้อยาสายพันธุ์ *Mycobacterium*

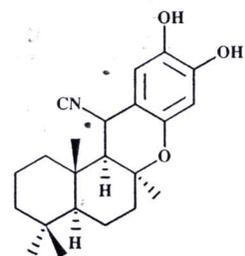
tuberculosis และยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรคสายพันธุ์ H<sub>37</sub>Rv ที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ 3.13 µg/ml ในปีเดียวกัน El Sayed *et al* ได้รวบรวมสารประกอบที่ได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่น่าสนใจที่สามารถนำไปพัฒนาเป็นยาด้านเชื้อวัณโรคได้ ซึ่งรวมไปถึงสารที่ได้จากฟองน้ำทะเล ได้แก่ สารประกอบกลุ่ม shikimate-sesquiterpenes; puupehenone, 15-cyanopuupehenone, 15α-cyanopuupehenol ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ระดับ 99, 90 และ 96% โดยที่ puupehenone แสดงค่า MIC ที่ 12.5 µg/ml และค่า IC<sub>50</sub> 2.0 µg/ml นอกจากนี้แล้วยังมีสารประกอบกลุ่ม sesterterpene ที่ได้จากฟองน้ำ *Heteronema erecta* ซึ่งเป็นสารที่มีการรายงานกลุ่มนี้ตัวแรกที่เป็น anti-TB agent ได้แก่ สาร heteronemin ต่อมาในปีค.ศ. 2002 Orabi *et al* ได้แยกสารกลุ่ม araguspongines (A และ C) และสารใหม่พวก N-oxide araguspongines ได้แก่ araguspongines K และ L จากฟองน้ำทะเลแดง *Xestospongia exigua* ซึ่งพบว่าสาร araguspongine C แสดงฤทธิ์ทั้งทาง antimalarial และฤทธิ์ทาง antituberculosis ที่ความเข้มข้นต่ำสุด 3.94 µM



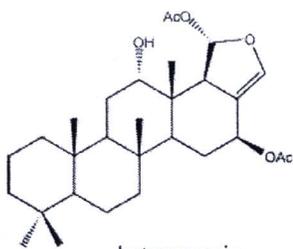
Agelasine F



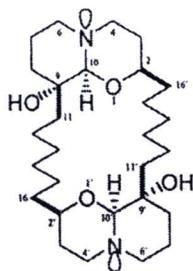
Puupehenone  
15-Cyanopuupehenone



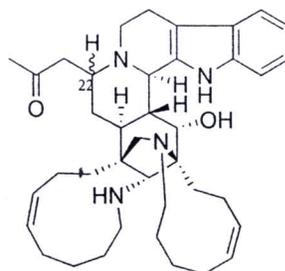
15α-cyanopuupehenol



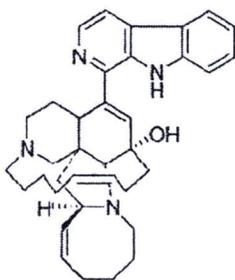
heteronemin



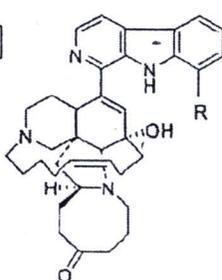
Araguspongine C



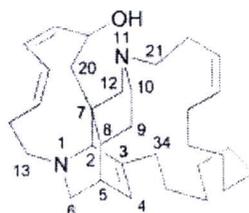
manadomanzamine A; 22β-H  
manadomanzamine B; 22α-H



Manzamine A



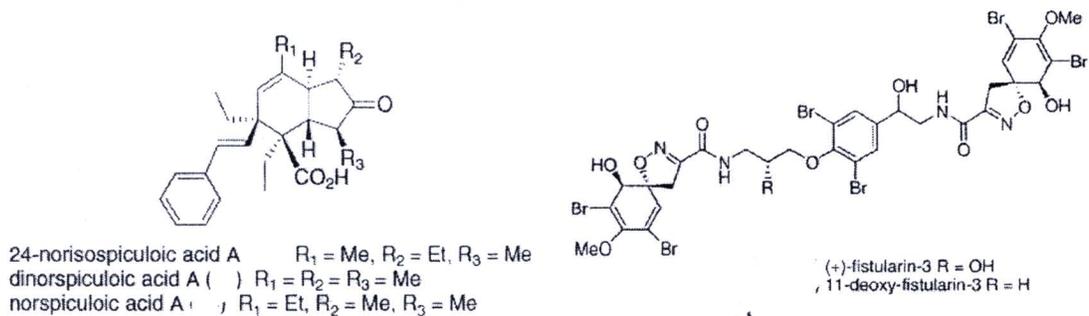
Manzamine E; R = H  
Manzamine F; R = OH



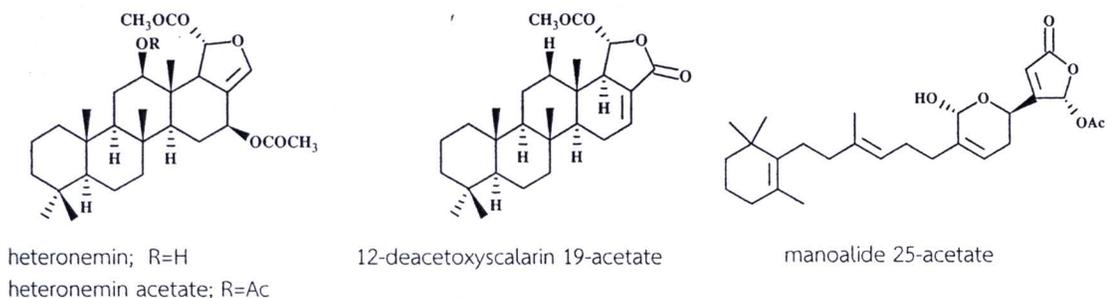
Ingenamine G

นอกจากนี้ยังมีสารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากฟองน้ำ *Acanthostrongylophora* sp. ที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ของสาร manadomanzamines A และ B ที่ระดับความเข้มข้น MIC 1.9 และ 1.5 µg/ml ตามลำดับ (Peng *et al.*, 2003) ในปีต่อมาได้มีรายงานการแยกกลุ่มของสารกลุ่ม manzamine alkaloids ที่แยกได้จากฟองน้ำชนิดนี้ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ระดับความเข้มข้นต่างๆดังนี้ สาร manzamine A (MIC 1.53 µg/ml), (+)-8-hydroxymanzamine A (MIC 0.91 µg/ml), manzamine E (3.76 µg/ml), manzamine F (2.56 µg/ml) และ 6-deoxymanzamine X (MIC 1.77 µg/ml) (Rao *et al.*, 2003, 2004) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2004 ยังมีการรายงานถึงสาร ingenamine G ที่ได้จากฟองน้ำ *Pachychalina* sp. แสดงฤทธิ์ที่หลากหลายรวมทั้งยับยั้งเซลล์มะเร็ง ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ และยับยั้งเชื้อวัณโรค *M. tuberculosis* H37Rv (Oliveira *et al.*, 2004) ที่ 8 µg/mL

ในปี 2006 De Oliveira *et al.* แยกสาร (+)-fistularin-3 และ 11-deoxy-fistularin-3 ซึ่งแยกจากฟองน้ำบราซิล *Aplysina cauliformis* มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Mtb (H37Rv ที่ค่า MIC=7.1-7.3 µM) ในปี 2007 Berrue *et al.* รายงานการแยกสาร polyketides หลายตัว 24-norispiculoic acid A, dinorspiculoic acid A และ norspiculoic acid A จากฟองน้ำทะเล *Plakortis zygompha* โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Mtb (H37Rv, MIC99=50 µg/mL)



ส่วนการค้นหาสารยับยั้งเชื้อวัณโรคจากฟองน้ำประเทศไทยมีรายงานว่า ในปี ค.ศ. 2004 Wongganuchitmeta *et al.* สามารถแยกสารกลุ่ม antitubercular sesterterpenes จากฟองน้ำ *Brachiaster* sp. ซึ่งสารที่แยกได้ ได้แก่ heteronemin, heteronemin acetate, 12-deacetoxy-scalarin 19-acetate และ manoalide 25-acetate



## ฟองน้ำ *Smenospongia* sp.



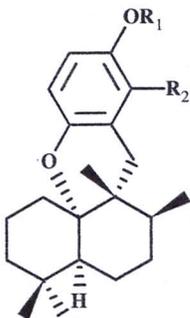
ภาพที่ 1 ฟองน้ำทะเลจากอ่าวไทย *Smenospongia* sp. จังหวัดชลบุรี

### ข้อมูลทั่วไป

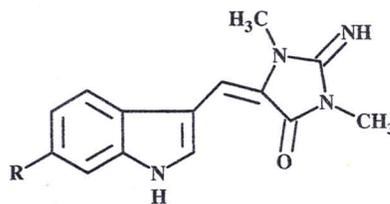
ฟองน้ำ *Smenospongia* sp. (Keller) (class Demospongiae, order Dictyoceratida, family Thorectidae) เก็บบริเวณเกาะรีน หมู่เกาะล้าน จังหวัดชลบุรี พบบริเวณพื้นทรายนอกแนวปะการัง ที่ความลึก 20 เมตร

### สารออกฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคของฟองน้ำ *Smenospongia* sp.

สารต้านวัณโรคที่แยกได้จากฟองน้ำ *Smenospongia* มีการรายงานเพียงเล็กน้อย โดยในปี 2002 Hu *et al.* แยกสาร aureol, aureol *N,N*-dimethyl thiocarbamate และ 6-bromoaplysinopsin จากฟองน้ำ *S. aurea* ซึ่งสาร aureol, aureol *N,N*-dimethyl thiocarbamate แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค Mtb ( $H_{37}Rv$ , MIC  $>6.25$  และ  $<6.25$   $\mu\text{g/mL}$ ) ขณะที่สาร 6-bromoaplysinopsin แสดงฤทธิ์ยับยั้งมาลาเรีย จากผลที่ได้พบว่าหมู่ thiocarbamate สามารถเพิ่มฤทธิ์ยับยั้ง TB ได้

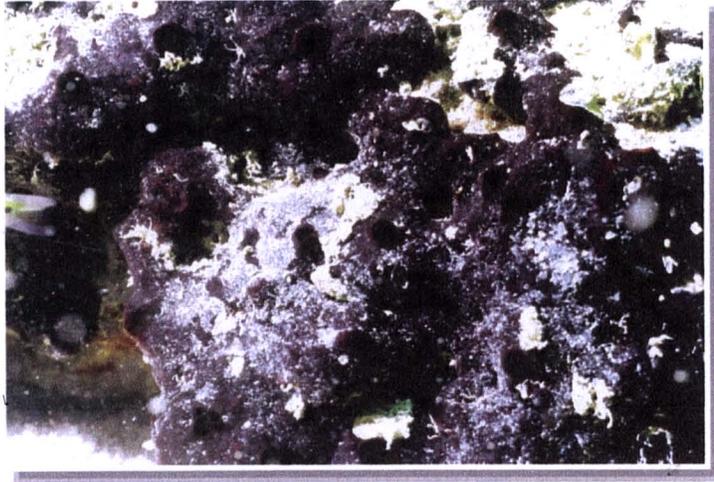


Aureole;  $R_1=R_2=H$   
aureol *N,N*-dimethyl thiocarbamate;  $R_1=(CH_3)_2NC(S)$ ;  $R_2=H$



aplysinopsin ;  $R=H$   
6-bromoaplysinopsin;  $R=Br$

## ฟองน้ำ *Iotrochota baculifera* Ridley 1884



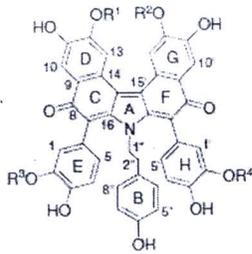
ภาพที่ 2 ฟองน้ำทะเลจากอ่าวไทย *Iotrochota baculifera* จังหวัดชลบุรี

### ข้อมูลทั่วไป

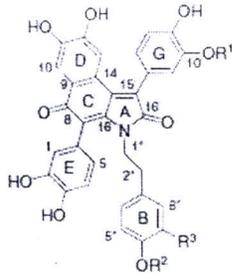
ฟองน้ำ *Iotrochota baculifera* (Ridley) จัดอยู่ใน class *Demospongiae*, order *Paecilosclerida*, family *Tedaniidae* เก็บเมื่อเดือนมีนาคม 2548 บริเวณเกาะล้าน จังหวัดชลบุรี พบบริเวณก้อนหินในแนวปะการัง ที่ความลึก 3-5 เมตร ฟองน้ำชนิดนี้พบได้ในเขตร้อนชื้น มีสีภายนอกเป็นสีม่วงดำ

### สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพของฟองน้ำ *Iotrochota baculifera*

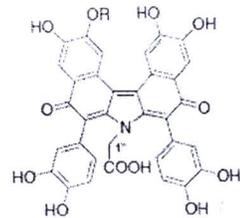
สารที่แยกได้จากฟองน้ำ *I. baculifera* มีการรายงานทั้งที่เป็นสารใหม่และสารที่รู้จักโครงสร้างแล้ว อีกทั้งยังเป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย ดังเช่นในปี 2010 Fan *et al.* รายงานการแยกสารใหม่กลุ่ม DOPA-derived pyrrole alkaloids 15 ตัว ได้แก่ สาร baculiferins A–O ซึ่งแยกจากฟองน้ำทะเล *Iotrochota baculifera* พร้อมกับสารอัลคาลอยด์ที่รู้จักโครงสร้างแล้ว ได้แก่ purpurone และ ningalin A โดยโครงสร้างของสารใหม่ส่วนใหญ่จะประกอบด้วยหมู่ O-sulfate 1-3 หมู่ จากการทดสอบฤทธิ์ชีวภาพของสารใหม่พบว่าสาร Baculiferins C, E–H, และ K–N มีคุณสมบัติที่รุนแรงในการต้านเชื้อไวรัส HIV-1 III<sub>B</sub> ทั้งในเซลล์ MT4 และ MAGI ในปี 2006 Sorek *et al.*, แยกสารใหม่ 2 ตัว itampolins A และ B จากฟองน้ำทะเล *Iotrochota purpurea*



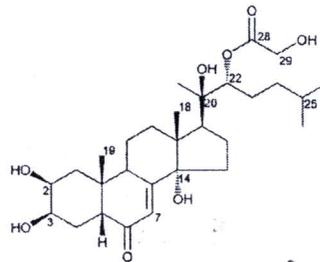
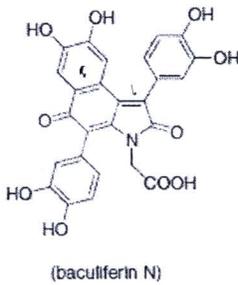
$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$  (purpurone)  
 $R^1 = SO_3H, R^2 = R^3 = R^4 = H$  (baculiferin A)  
 $R^3 = SO_3H, R^1 = R^2 = R^4 = H$  (baculiferin B)  
 $R^3 = R^4 = SO_3H, R^1 = R^2 = H$  (baculiferin C)  
 $R^1 = R^2 = SO_3H, R^3 = R^4 = H$  (baculiferin D)  
 $R^1 = R^3 = SO_3H, R^2 = R^4 = H$  (baculiferin E)  
 $R^1 = R^4 = SO_3H, R^2 = R^3 = H$  (baculiferin F)  
 $R^1 = R^3 = R^4 = SO_3H, R^2 = H$  (baculiferin G)  
 $R^1 = R^2 = R^3 = SO_3H, R^4 = H$  (baculiferin H)



$R^1 = SO_3H, R^2 = R^3 = H$  (baculiferin I)  
 $R^1 = H, R^2 = SO_3H, R^3 = H$  (baculiferin J)  
 $R^1 = R^2 = R^3 = H$  (baculiferin K)  
 $R^1 = R^2 = H, R^3 = OH$  (ningalin C)

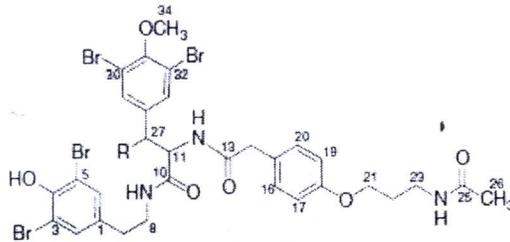


$R = H$  (baculiferin L)  
 $R = SO_3H$  (baculiferin M)



2b,3b,14a,20b-tetrahydroxy-22a-(2-hydroxyacetyloxy)-5b-colest-7-en-6-one

นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่มสเตอรอยด์จากฟองน้ำทะเล *I. birotulata* ได้แก่สาร ecdysteroid 2b,3b,14a,20b-tetrahydroxy-22a-(2-hydroxyacetyloxy)-5b-colest-7-en-6-one พร้อมกับสารที่รู้โครงสร้างแล้ว 4 ตัว (Costantino *et al.*, 2000)



itampolin A (1), R=H  
 itampolin B (2), R=OH

