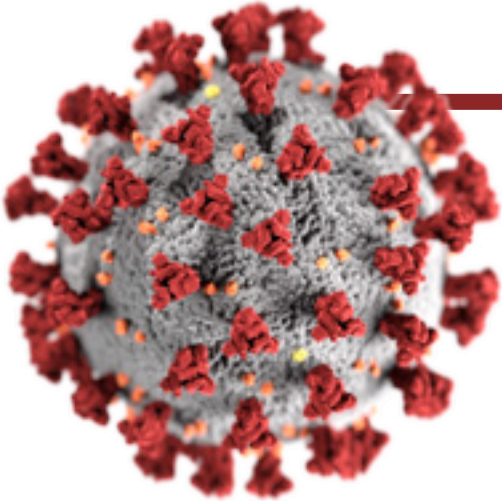




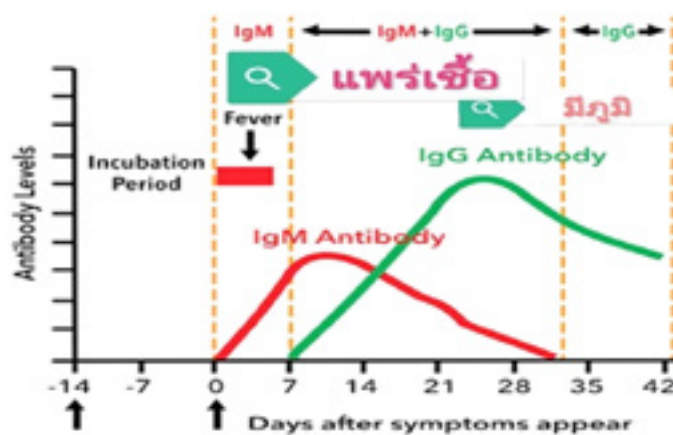
ยาต้านไวรัสที่กำลังอยู่ในกระบวนการวิจัย
เพื่อใช้รักษาโรค COVID- 19

สืบสาย คงแสงดาว P.U.

ศูนย์วิจัยชีวโมเลกุล โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
งานโรคระบบประสาท โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทนำ

โดยปกติ การติดเชื้อไวรัสโรคไขหวัดส่วนมาก เชื้อไวรัสจะถูกกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกัน addaptive immunity (antibody IgM, IgG) ใน 1-2 สัปดาห์ไม่ต้องการยา ผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันปกติก็มักจะหายเองได้สำหรับไวรัสโรคไขหวัดทั่วไป (รูปที่1) แต่เนื่องจาก SARS-CoV-2 มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน innate immunity (cytotoxic T cell) ที่รุนแรง จึงมีการอักเสบรุนแรง และบางคนไม่สามารถสร้าง adaptive immunity (protective antibody) ได้อย่างมีประสิทธิภาพหลังจากที่มีการอักเสบรุนแรง ทำให้ COVID-19 มีความรุนแรงและอัตราการตายสูงกว่าโรคไขหวัดทั่วไป



รูปที่ 1 ภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติในผู้ป่วยบางรายที่สามารถสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ได้ จะสามารถกำจัดเชื้อได้ใน 3-4 สัปดาห์และมีระยะพาหะ 21-28 วันจึงจำเป็นต้องกักตัวเพื่อลดการระบาดของโรค

การให้ยา antiviral หวังผลเพื่อลด viral antigen (ลดการสร้าง) และ ตัวยับยั้งไวรัส (target receptor block) หรือ กระตุ้น cytokine ด้วยยา antiviral (กลไกการออกฤทธิ์) ส่วนยาเสริมที่ใช้ร่วม อาทิ interferon ให้เพื่อกระตุ้นสมดุลระหว่าง innate และ adaptive immunity สำหรับยา steroid ไม่แนะนำให้ใช้ในทุกระยะ ในปัจจุบันมีการใช้ยาต้านไวรัสในการรักษาโรค COVID-19 โดยสามารถแบ่งสูตรยาได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ สูตรยาชนิดเดียว และสูตรยาผสม แพทย์ทั่วโลกได้ทำการวิจัยอย่างเร่งด่วนแต่ในปัจจุบันยังไม่สามารถหาสูตรยามาตรฐานที่รักษาโรคได้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม (randomized controlled trial) ที่ถูกออกแบบการวิจัยเป็นอย่างดี มีเพียงการศึกษาวิจัยพิเศษในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก แต่ก็ยังเป็นข้อมูลที่ดีที่สุดในปัจจุบันที่แพทย์สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

บทความนี้จะได้ทำการทบทวนหลักฐานทางการแพทย์เท่าที่มีทั้งที่ได้รับการตีพิมพ์แล้วกำลังได้รับการตีพิมพ์และยังไม่ได้มีการตีพิมพ์ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้บุคลากรที่สนใจได้รับทราบเป็นข้อมูลเบื้องต้นและยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการรักษาโรค COVID-19 แต่อย่างใด

การรักษาด้วยยาสูตรเดี่ยวแบ่งเป็น

1. การรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิด protease inhibitors ในปัจจุบันได้มีการนำยาต้านไวรัส HIV มาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 เนื่องจากมีการศึกษาในอดีตที่พบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งโปรตีนที่สร้างโดยไวรัส SARS และ MERS ได้¹ การศึกษาวิจัยในอดีตพบว่าแม้จะไม่มีผลในการลดอัตราการตาย แต่ยา lopinavir/ritonavir booster (kaletra) สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการลดความรุนแรงของโรคได้¹ สำหรับโรค COVID-19 ได้มีความพยายามนำเอายาชนิดนี้มาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 โดยใช้เป็นยาชนิดเดียวและได้รับการอนุมัติจากรัฐบาลประเทศจีนให้สามารถนำมาใช้รักษาโรค COVID-19 ได้โดยยังไม่มีหลักฐานการวิจัยที่สนับสนุนความเป็นไปได้ของประสิทธิผลการรักษาด้วยยา lopinavir/ritonavir booster (kaletra) เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว²⁻³ นอกจากนี้แม้ว่าแนวทางการรักษาโดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขมีการนำเอา ยา darunavir/cobicistat มาใช้ในการรักษา COVID-19 อีกด้วย⁴ แม้จะมีประกาศจากบริษัทผู้ผลิต darunavir ว่า ยาของบริษัทต้องใช้ปริมาณสูงถึง 80 เท่าในการใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรค COVID-19 แต่ในช่วงแรกของการระบาดของโรค COVID-19 มีการทดลองใช้ยาดังกล่าวโดยพบว่าผลของการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้เดี่ยวๆ ไม่มีความแตกต่างจากการรักษาด้วยการกักกันโรคโดยไม่ได้รับยาต้านไวรัส แม้ว่าจะมีหลักฐาน

อย่างไม่มีนัยสำคัญว่ายาในกลุ่มนี้อาจดีกว่าการกักกันโรค แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยเกินไปในการศึกษาวิจัยจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายาในกลุ่มนี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรค COVID-19 ได้⁵

2. การรักษาด้วยยาต้านไวรัสไขหวัดใหญ่ หรือ ยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมหลายกลไก ในปัจจุบันนี้การใช้ยาต้านไวรัสชนิดนี้ได้แก่ ยา arbidol และยา favipiravir โดยใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรค COVID-19 จากผลการศึกษาวิจัยพบว่ายา favipiravir 1,600 มิลลิกรัม สองครั้งในวันแรกของการรักษาตามด้วย 600 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าในการกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเดี่ยว lopinavir/ritonavir booster (kaletra) 400/100 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง และปอดกลับมาปกติเมื่อรักษาครบสองสัปดาห์จากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์⁶ ด้วยเหตุนี้รัฐบาลจีนจึงอนุมัติให้ยา favipiravir เป็นยาเดี่ยวที่สามารถใช้มาตรฐานในการรักษาโรค COVID-19 แต่เนื่องจากการทดลองศึกษาวิจัยครั้งนี้ไม่ใช่การศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาวิจัยที่ออกแบบการทดลองที่ดีเพื่อยืนยันผลการรักษาของยาชนิดนี้ต่อไปในอนาคต นอกจากนี้ในยาในกลุ่มนี้ยังมียาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์หลายกลไกอีกชนิดหนึ่งชื่อ arbidol⁷ ซึ่งใช้ในการรักษาโรคหวัดอย่างแพร่หลายในประเทศรัสเซียและประเทศจีนโดยยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนในประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกา โดยยาชนิดนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 ในช่วงแรกของการระบาดในประเทศจีนและผลจากการศึกษาพบว่ายาไม่มีความแตกต่างจากการรักษาด้วยการกักกันโรคแม้ว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยที่หายจากยานี้ประมาณร้อยละ 80 แต่เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัยน้อยเกินไปจึงยังไม่สามารถสรุปผลว่ายาชนิดนี้สามารถใช้ในการรักษาโรค COVID-19 ได้หรือไม่⁶⁻⁷

3. การรักษาด้วยยาคลอโรควิน (ยาด้านมาลาเลียที่มีผลด้าน ACE 2 receptor) เพียงชนิดเดียว ปัจจุบันได้มีการนำยาคลอโรควินซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษามาลาเรียในอดีตนำมาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 เนื่องจากมีการทดลองในหลอดทดลองพบว่ายาสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสได้เป็นอย่างดี โดยทราบว่ายาดังกล่าวออกฤทธิ์ต้าน การจับของเชื้อไวรัสกับ ACE 2 receptor จากการสังเกตการรักษาของผู้ป่วยในประเทศจีนพบว่ายาชนิดนี้ได้ผลดีในการรักษาและช่วยลดการดำเนินโรคไม่ให้รุนแรงมากขึ้น แต่เนื่องจากยังไม่มีผลงานตีพิมพ์ในปัจจุบันซึ่งยังไม่ทราบรายละเอียดในการรักษา นอกจากนี้ในประเทศฝรั่งเศสได้มีแพทย์พยายามนำเอายาชนิดนี้มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งพบว่าสามารถกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 60 ถึง

80 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดนี้เดี่ยวๆ จึงมีความเป็นไปได้สูงว่ายาชนิดนี้สามารถนำไปใช้ในการรักษาโรคได้จริงและขนาดยาที่ให้คือประมาณ 600 ถึง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ยาชนิดนี้จะได้ผลดียิ่งขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยา azithromycin แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่มีขนาดตัวอย่างที่เพียงพอจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอนถึงประสิทธิภาพของยาตลอดจนความปลอดภัยของยาและการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะเมื่อใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ ยาคอโรควินจึงเป็นอีกความหวังหนึ่งในการรักษาโรคและต้องการการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต⁷

การรักษาด้วยยาสูตรผสมแบ่งเป็น

1. ยาสูตรผสมยาไวรัสใช้หัวดีใหญ่ และยาต้านไวรัสชนิด protease inhibitors โดยสูตรยาที่ใช้อาจมีดังนี้

1.1 Favipiravir ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir โดยไม่แนะนำให้ใช้คอโรควินร่วมด้วย⁸

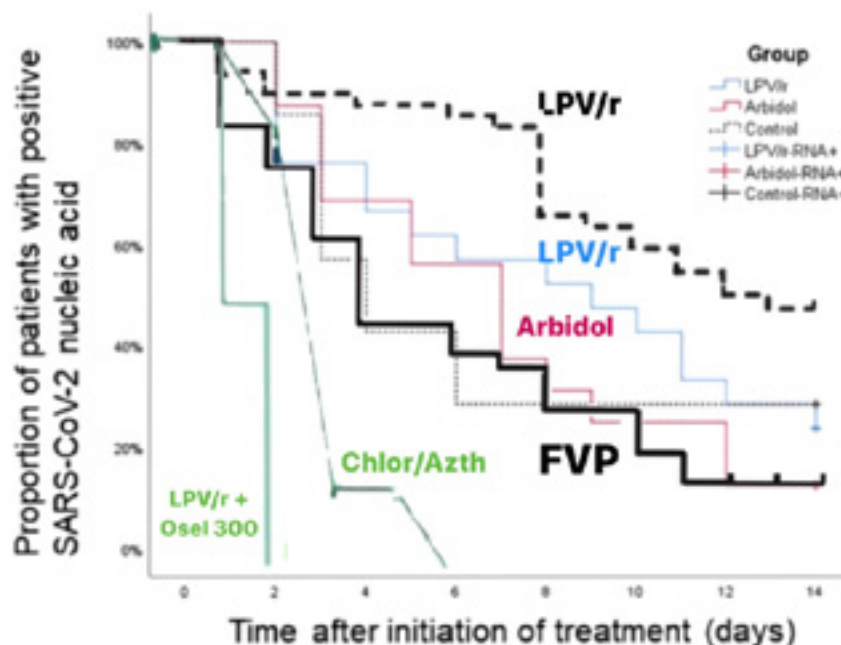
1.2 Favipiravir ร่วมกับยา darunavir/ritonavir โดยอาจเพิ่มคอโรควินร่วมด้วยได้⁸

1.3 Oseltamivir 300 มิลลิกรัมต่อวันแบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir ขนาด 800/200 มิลลิกรัมต่อวันโดยไม่แนะนำให้ใช้คอโรควินร่วมด้วย⁸⁻⁹

1.4 Oseltamivir 300 มิลลิกรัมต่อวันแบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา darunavir/ritonavir โดยอาจเพิ่มคอโรควินร่วมด้วยได้ โดยยาสูตรดังกล่าวอาจมีแนวโน้มในการกำจัดเชื้อไวรัสได้เร็วกว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรเดี่ยว ขึ้นอยู่กับการใช้ดุลยพินิจของแพทย์ในการเลือกสูตรยาในการรักษาซึ่งต้องการการศึกษาวิจัยมาตรฐานยืนยันประสิทธิภาพของยาสูตรผสมต่อไป⁸

2. ยาสูตรผสม คอโรควินและยา azithromycin แพทย์ที่ประเทศฝรั่งเศสรายงานการให้ chloroquine/azithromycin ยับยั้งไวรัสใน 6 วันได้ร้อยละ 100 เป็นอีกสูตรที่น่าสนใจแต่ azithromycin ไม่สามารถให้ได้กับยาด้านไวรัสสูตรที่มีส่วนผสมของ ritonavir เนื่องจากมี interaction ระดับปานกลางถึงรุนแรง จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับคนที่ไม่สามารถให้ยาด้านไวรัสชนิด protease inhibitors ได้⁷

โดยสรุปแล้ว ยังไม่มียาด้านไวรัสสูตรใดที่เป็นยามาตรฐานในการรักษาโรค COVID-19 หลักฐานทางการแพทย์ปัจจุบันเท่าที่รวบรวมได้สามารถมองภาพรวมประสิทธิภาพเบื้องต้นในการกำจัดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยที่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้หลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วยยาสูตรเดี่ยวและยาสูตรผสมชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกับระยะเวลาหลังการรักษา โดยรวบรวมข้อมูลทั้งที่ตีพิมพ์แล้ว^{3,6-7} และยังไม่ได้ตีพิมพ์⁹ เท่าที่สามารถหาข้อมูลได้ในปัจจุบัน ซึ่งพบว่ามีแนวโน้มเป็นไปได้ที่ยาสูตรผสมและ favipiravir ที่ใช้เป็นยาเดี่ยวอาจมีประสิทธิภาพดีกว่ายา lopinavir /ritonavir สูตรเดี่ยวซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

References

1. Chu CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings Thorax; 2004.
2. Bin C, Yeming W, Danning W, Wen L, Jingli W, Guohui F, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM. 2020 Mar 18. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
3. Chang C, Jianying H, Zhenshun C, Jianyuan W, Song C, Yongxi Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> online published at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v2>
4. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 21 มีนาคม พ.ศ.2563 https://www.dms.go.th/25630324211243PM_25630321172748PM_21_March_2020_CPG_COVID_-19_FINAL_version_16.15.pdf
5. Johnson and Johnson /Janzen pharmaceutical company anounce: Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2 <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
6. Qingxianb C, Minghui Y, Dongjing L, Jun C, Dan S, Junxia X, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study (online published at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>)
7. Chang C, Jianying H, Zhenshun C, Jianyuan W, Song C, Yongxi Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> online published at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v2>
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
9. Kongsangdao S. Various Combinations of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19: A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>
10. Yueping L, Zhiwei X, Weiyin L, Weiping C, Chunyan W, Yujuan G, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). Medrxiv. 2020 Mar 23: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
11. Atipornwanich K, Akksilp S, Sawanpanyalert N, Kongsangdao S. Combination of lopinavir and ritonavir with high-dose oseltamivir in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) In press.