

## Favipiravir

ยุคล จันทเลิศ, ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

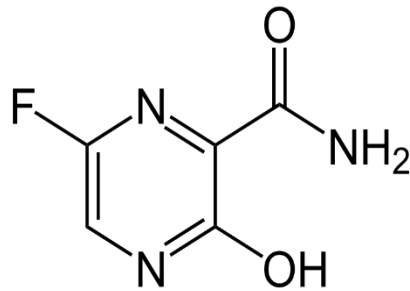
### บทคัดย่อ

Favipiravir เป็นยาที่พิจารณาใช้ในกรณีที่เกิดการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) สายพันธุ์ใหม่ ยาจะมีฤทธิ์ต้านไวรัสได้ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยเอนไซม์ภายในเซลล์ได้เป็น favipiraviribosyl triphosphate ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวมีความสำคัญในกระบวนการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) นอกจากนี้สารออกฤทธิ์ดังกล่าวยังทำให้ยับยั้งการสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอของไวรัสและทำให้ไวรัสตาย ทำให้ลดระดับ viral load ได้ ปัจจุบันมีการใช้ยานี้ในรักษาการติดเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่หรือโควิด-19 (coronavirus disease 2019; COVID-19) สำหรับขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ในการรักษา COVID-19 คือ วันที่ 1 1,800 มก. วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา คือ 800 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยพิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 5 วัน หรือมากกว่าขึ้นกับอาการทางคลินิกผู้ป่วย ส่วนการใช้ยาในผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัมและผู้ป่วยเด็กพิจารณาตามน้ำหนักตัว สำหรับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ควรมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้ คือ ตับอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว ผิวน้ำเป็นผื่นแพ้ ระดับกรดยูริกสูงขึ้น และอาจยังพบค่า creatine phosphokinase (CPK) ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อ เป็นต้น ยามีโอกาสเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ ควรระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์ ยาอาจทำให้เพิ่มระดับกรดยูริก ควรระวังการใช้ร่วมกับยา pyrazinamide และอาจลดระดับน้ำตาลในเลือดได้หากใช้ร่วมกับยา repaglinide หรือ pioglitazone เป็นต้น จากผลการศึกษาทางคลินิกของยา favipiravir เบื้องต้นพบว่ามีประสิทธิภาพต่อการรักษา COVID-19 ช่วยลดปริมาณไวรัสได้ดี ดังนั้นควรให้ยาเร็วก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหนัก และพิจารณาให้ผู้ป่วยที่มีอาการมาก โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีโรคร่วม ควรเริ่มให้ยาเร็วที่สุด แต่อย่างไรก็ดีควรระมัดระวังผลข้างเคียงของยาด้วย

### คำสำคัญ

Favipiravir, COVID-19, influenza

## สูตรโครงสร้าง (Structural Formula)<sup>1</sup>



รูปที่ 1 Chemical structure of favipiravir (T-705).

ชื่อสามัญทางยา (generic name)<sup>2</sup> Favipiravir

ชื่อการค้า (trade name)<sup>2</sup> Avigan<sup>®</sup>

รูปแบบของยา (dosage form)<sup>2</sup> ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีเหลืองมีตัวอักษรขนาดยา 200 มิลลิกรัม (มก.) ต่อเม็ด

ประเภทของยา (pharmacologic category)<sup>2</sup> Influenza antiviral agent

ข้อบ่งใช้ (use)<sup>2-3</sup>

favipiravir เป็นยาที่พิจารณาใช้ในกรณีที่เกิดการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) สายพันธุ์ใหม่หรือมีการระบาดซ้ำของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ที่ไม่สามารถใช้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ตัวอื่นได้ผล หรือประสิทธิภาพในการรักษาไม่เพียงพอ

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)<sup>2-3</sup>

favipiravir มีฤทธิ์ต้านไวรัสในกลุ่มอาร์เอ็นเอไวรัสได้หลายชนิด เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ไวรัสโรคปากและเท้าเปื่อย (foot and mouth disease virus) ไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus) และไวรัสที่ก่อโรคในคนอีกหลายชนิด นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานี้ในช่วงที่มีการระบาดอย่างหนักของไวรัสอีโบลา (ebola virus) ในแถบอาฟริกาตะวันตกและเมื่อต้นปี 2563 ที่ผ่านมามีการนำยานี้มาใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ใหญ่ และใช้ในการติดเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่หรือโควิด-19 (coronavirus disease 2019; COVID-19) ด้วย ซึ่งคล้ายกับที่เคยระบาดมาแล้ว คือ โรคทางเดินหายใจรุนแรงอย่างเฉียบพลัน (severe acute respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV)

ยาออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase ยาจะมีฤทธิ์ต้านไวรัสได้ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยเอนไซม์ภายในเซลล์ได้เป็น favipiraviribosyl triphosphate ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (หรือ RNA replicase) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวมีความสำคัญในกระบวนการเพิ่มจำนวนอาร์เอ็นเอ (RNA replication) นอกจากนี้สารออกฤทธิ์ดังกล่าวยังทำให้

การสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอหยุดลงและทำให้ไวรัสตาย ทำให้ลดระดับ viral load ได้ ยานี้ไม่ยับยั้งการสร้างอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ของคนและสัตว์

**เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)<sup>2-3</sup>**

#### **การดูดซึม (absorption)**

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีเกือบสมบูรณ์ โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 1 ชั่วโมง (ตั้งแต่ 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง) และมีค่าครึ่งชีวิตในซีรัมประมาณ 5 ชั่วโมง

#### **การกระจายยา (distribution)**

ยามี volume of distribution 15 - 20 ลิตร และจับกับ Plasma protein ร้อยละ 54

#### **การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism)**

ยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ aldehyde oxidase (AO) เป็นส่วนใหญ่ และโดย xanthine oxidase (XO) เพียงเล็กน้อย เกิดเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้ง AO ได้ด้วยจึงยับยั้งการเปลี่ยนสภาพของตัวยาเองได้ ด้วยเหตุนี้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์บางอย่างของยาจึงไม่ได้แปรผันเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ได้รับ

#### **การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)**

ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปสารที่ไม่มีฤทธิ์

#### **ขนาดยา (dose)<sup>2-4</sup>**

ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ คือ วันแรก 1,600 มก. วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา 600 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 4 วัน รวมระยะเวลาการให้ยา 5 วัน

สำหรับประเทศไทย คำแนะนำของกรมการแพทย์ให้ใช้ขนาดยารักษา COVID-19 พิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 5 วัน หรือมากกว่า ขึ้นกับอาการทางคลินิกผู้ป่วยต่างๆ เช่น ไข้หรือวัดอุณหภูมิได้ตั้งแต่ 37.5°C ขึ้นไป ไอ มีน้ำมูก เจ็บคอ ไม่ได้กลิ่น ลิ้นไม่รับรส ตาแดง ผื่น ถ่ายเหลว หายใจเร็ว หายใจเหนื่อย หรือหายใจลำบาก ปอดอักเสบ ปอดบวม เป็นต้น โดยแพทย์พิจารณาตามความเหมาะสมหรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญดังนี้

#### ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่

วันที่ 1: 1,800 มก. (9 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

วันต่อมา: 800 มก. (4 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

ถ้า น้ำหนักตัว >90 กิโลกรัม

วันที่ 1: 2,400 มก. (12 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

วันต่อมา: 1,000 มก. (5 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

#### ขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก

วันที่ 1: 60 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง

วันต่อมา: 20 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง

**แนวทางการรักษา COVID-19<sup>4</sup>** (ฉบับปรับปรุง วันที่ 4 พฤษภาคม พ.ศ. 2564)

การรักษา COVID-19 แบ่งกลุ่มตามอาการได้เป็น 4 กรณี

1. ผู้ติดเชื้อ COVID-19 ไม่มีอาการอื่น ๆ หรือ สบายดี (Confirmed case: asymptomatic COVID-19) แนะนำให้อนอนโรงพยาบาล หรือในสถานที่รัฐจัดให้ อย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่ตรวจพบเชื้อ และให้จำหน่ายจากโรงพยาบาลได้ หากมีอาการปรากฏขึ้นมาให้ตรวจวินิจฉัยและรักษาตามสาเหตุ ให้ดูแลรักษาตามดุลยพินิจของแพทย์ ไม่ให้ยาต้านไวรัส เนื่องจากส่วนมากหายได้เองและอาจได้รับผลข้างเคียงจากยา

2. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีปอดอักเสบ ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง/โรคร่วมสำคัญ ภาวะถ่ายรังสีปอดปกติ (Symptomatic COVID-19 without pneumonia and no risk factors for severe disease) ให้ดูแลรักษาตามอาการ ส่วนมากหายได้เอง แนะนำให้อนอนโรงพยาบาล หรือในสถานที่รัฐจัดให้ อย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการ หรือจนกว่าอาการจะดีขึ้นอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมง พิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยได้ พิจารณาให้ favipiravir (ตามดุลยพินิจของแพทย์)

3. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงแต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง หรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือผู้ป่วยที่มีปอดบวม (pneumonia) เล็กน้อย (Symptomatic COVID-19 with risk factors for severe disease or having co-morbidity or mild pneumonia) ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ >60 ปี โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) รวมโรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ โรคไตเรื้อรัง (CKD) โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมโรคหัวใจแต่กำเนิด โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ ภาวะอ้วน (น้ำหนักมากกว่า 90 กก.) ตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ และ lymphocyte น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้อนอนโรงพยาบาล อย่างน้อย 14 วัน หรือจนกว่าอาการจะดีขึ้น ให้ favipiravir โดยเริ่มให้ยาเร็วที่สุด ระยะเวลา 5 วัน หรือ มากกว่า ขึ้นกับอาการทางคลินิกตามความเหมาะสม หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ อาจพิจารณาให้ corticosteroid ร่วมกับ favipiravir ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการและภาพถ่ายรังสีปอดที่แย่ง คือ มี progression of infiltrates หรือค่า room air SpO<sub>2</sub> ≤96% หรือพบว่า มี SpO<sub>2</sub> ขณะออกแรงลดลง ≥3% ของค่าที่วัดได้ครั้งแรก (exercise-induced hypoxia)

4. ผู้ป่วยยืนยันที่มีปอดบวมที่มี hypoxia (resting O<sub>2</sub> saturation ≤96 %) หรือมีภาวะลดลงของออกซิเจน SpO<sub>2</sub> ≥3% ของค่าที่วัดได้ครั้งแรกขณะออกแรง (exercise-induced hypoxemia) หรือภาพรังสีทรวงอกมี progression ของ pulmonary infiltrates แนะนำให้ favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก อาจพิจารณาให้ lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) 5-10 วัน ร่วมด้วย (ตามดุลยพินิจของแพทย์) และแนะนำให้ corticosteroid ดังตารางที่ 1

#### การรักษา COVID-19 ในผู้ป่วยเด็กอายุ <15 ปี

1. ผู้ติดเชื้อ COVID-19 ไม่มีอาการ (Confirmed case: asymptomatic COVID-19) แนะนำให้ดูแลรักษาตามดุลยพินิจของแพทย์

2. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีปอดบวม ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (Symptomatic COVID-19 without pneumonia and no risk factors) แนะนำให้ดูแลรักษาตามอาการ พิจารณาให้ favipiravir เป็นเวลา 5 วัน

3. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยง หรือมีอาการปอดบวม (pneumonia) เล็กน้อย (Symptomatic COVID-19 without pneumonia but with risk factors) ปัจจัยเสี่ยง/โรคร่วมสำคัญ ได้แก่ อายุ น้อยกว่า 1 ปี และภาวะเสี่ยงอื่น ๆ เหมือนเกณฑ์ในผู้ใหญ่ แนะนำให้ favipiravir เป็นเวลา 5 วัน อาจให้นานกว่านี้ได้หากอาการยังมาก โดยแพทย์พิจารณาตามความเหมาะสม

4. ผู้ป่วยยืนยันที่มีอาการปอดบวม หายใจเร็วกว่าอัตราการหายใจตามกำหนดอายุ (60 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ <2 เดือน, 50 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ 2-12 เดือน, 40 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ 1-5 ปี, 30 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ >5 ปี) แนะนำให้ favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน (อาจพิจารณาให้ร่วมกับ LPV/RTV เป็นเวลา 5-10 วัน) และแนะนำให้ corticosteroid ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1 ขนาดยารักษา COVID-19 ที่แนะนำในผู้ใหญ่และเด็ก**

ยา/ขนาดยาในผู้ใหญ่	ขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก	ข้อควรระวัง/ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Favipiravir (200 mg/tab) วันที่ 1: 1,800 mg (9 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง วันที่ต่อมา: 800 mg (4 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง ถ้าน้ำหนักตัว >90 กิโลกรัม วันที่ 1: 2,400 mg (12 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง วันที่ต่อมา: 1,000 mg (5 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง	วันที่ 1: 60 mg/kg/day วันละ 2 ครั้ง วันที่ต่อมา: 20 mg/kg/day วันละ 2 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีโอกาสเกิด teratogenic effect ควรระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์</li> <li>- อาจเพิ่มระดับกรดยูริก ควรระวังการใช้ร่วมกับ pyrazinamide</li> <li>- ระวัง hypoglycemia หากใช้ร่วมกับ repaglinide หรือ pioglitazone</li> <li>- แบ่ง/บดเม็ดยา และให้ทาง NG tube ได้</li> <li>- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่ต้องปรับขนาดยา</li> <li>- ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง คือ วันที่ 1: 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันที่ต่อมา: 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง</li> </ul>
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) (เม็ด 200/50mg/tab, น้ำ 80/20 mg/ml) 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง	อายุ 2 สัปดาห์-1 ปี 300/75 mg/m <sup>2</sup> /dose วันละ 2 ครั้ง อายุ 1-18 ปี 230/57.5 mg/m <sup>2</sup> /dose วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาชนิดเม็ดตามน้ำหนักตัว 15-25 กิโลกรัม 200/50 mg วันละ 2 ครั้ง 25-35 กิโลกรัม 300/75 mg วันละ 2 ครั้ง 35 กิโลกรัมขึ้นไป 400/100 mg วันละ 2 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อาจทำให้ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน</li> <li>- ยาน้ำต้องแช่เย็น และควรกินพร้อมอาหาร เพื่อช่วยการดูดซึม ยาเม็ดกินไม่จำเป็นต้องกินพร้อมอาหาร</li> <li>- อาจทำให้หัวใจเต้นผิดปกติจังหวะแบบ QT prolongation</li> <li>- อาจทำให้ตับอักเสบ หรือตับอ่อนอักเสบได้ (พบน้อย)</li> </ul>
Remdesivir วันที่ 1: 200 mg IV วันที่ 2-5: 100 mg IV วันละครั้ง (US-NIH แนะนำให้ 5 วัน ในกรณีมีอาการไม่รุนแรงมาก แต่ถ้ามีอาการรุนแรงมากต้องใช้ ECMO แนะนำให้ 10 วัน)	วันที่ 1: 5 mg/kg IV วันละครั้ง วันที่ต่อมา : 2.5 mg/kg IV วันละครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constipation, hypokalemia, anemia, thrombocytopenia, increased total bilirubin, elevated alanine transaminase and aspartate transaminase, hyperglycemia</li> <li>- ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง</li> </ul>
Corticosteroid ให้ 7-10 วัน Dexamethasone 6 mg วันละครั้ง หรือ hydrocortisone 160 mg ต่อวัน หรือ prednisolone 40 mg ต่อวัน หรือ methylprednisolone 32 mg ต่อวัน	ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ต้องระมัดระวังภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน</li> <li>- ขนาดของ corticosteroid ต่อวัน อาจปรับเพิ่มได้หากแพทย์พิจารณาว่าน่าจะได้ประโยชน์ เช่น กรณีผู้ป่วยน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ และควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการใช้ยาในขนาดสูงด้วยเสมอ</li> </ul>

## การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ไตและผู้สูงอายุ (dosing adjustment in hepatic renal impairment and elderly)<sup>2-3</sup>

การใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องระดับอ่อนถึงปานกลางไม่มีข้อมูล การปรับขนาดยาที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่ระดับยาในเลือดของยา favipiravir จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่ม นี้ และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องระดับรุนแรง

สำหรับประเทศไทย คำแนะนำของกรมการแพทย์แนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่ต้องปรับขนาด ยา แต่ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง คือ วันที่ 1: 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา: 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

ส่วนการใช้ยาในผู้สูงอายุใช้ยาเท่ากับขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่แต่ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

## วิธีบริหารยา (drug administration)<sup>2</sup>

ให้ยาโดยการรับประทานโดยสามารถรับประทานได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร แต่เนื่องจากเม็ดยามี จำนวนในขนาด 200 มก. ทำให้ต้องรับประทานยาหลายเม็ดต่อวัน ซึ่งอาจแก้ปัญหาได้ด้วยการแบ่งจำนวน เม็ดยาเพื่อรับประทานวันละ 3-4 ครั้ง กรณีที่ผู้ป่วยมีการอาเจียนยาหลังรับประทานยาไปแล้วไม่เกิน 30 นาที ควรรับประทานยาซ้ำอีกครั้ง ส่วนการบริหารยาทาง nasogastric tube ต้องบดเม็ดยาให้ละเอียด และควร จะ flush ด้วยน้ำปริมาณมาก เพราะยาี้มีความสามารถในการละลายน้ำน้อยมาก

## ข้อห้ามใช้ (contraindications)<sup>2-3</sup>

- หญิงตั้งครรภ์หรือสงสัยว่าอาจตั้งครรภ์เนื่องจากศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาผ่านรกและขับออก ทางน้ำนมได้ ยามีความเสี่ยงที่จะเป็นอันตรายต่อลูกในท้องและอาจทำให้ลูกในท้องพิการได้โดยเฉพาะเมื่อ รับประทานในขนาดสูง

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของยานี้

## ข้อควรระวัง (warnings/precautions)<sup>2-3</sup>

- ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยเด็กหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง  
- ผู้ป่วยหรือมีประวัติเป็นโรคเกาต์และผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperuricemia เมื่อใช้ยา favipiravir อาจทำ ให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นหรืออาการของโรคเกาต์แย่ลง

- มีรายงานการศึกษาทางคลินิกพบว่าระดับยาในเลือดของ favipiravir จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ตับทำงาน บกพร่อง

- มีรายงานพฤติกรรมผิดปกติ (abnormal behavior) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir ผู้ดูแลควรเฝ้า ระวังอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะเรื่องการพลัดตกหกล้ม

- การติดเชื้อไวรัส influenza อาจพบการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนควรพิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อ แบคทีเรียในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียหรือสงสัยว่าจะติดเชื้อแบคทีเรีย

- ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้สูงอายุ

- อาจมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง

## อาการข้างเคียง (adverse reactions)<sup>2-3</sup>

อาการข้างเคียงที่รุนแรงที่ควรเฝ้าระวังต้องหยุดใช้ยาและให้การรักษาที่เหมาะสมทันทีเมื่อพบอาการต่อไปนี้

- Shock, Anaphylaxis
- Pneumonia
- Hepatitis fulminant, Hepatic dysfunction, Jaundice
- Toxic epidermal necrolysis (TEN), Oculomucocutaneous syndrome (stevens-johnson syndrome)
- Acute kidney injury
- White blood cell count decreased, Neutrophil count decreased, Platelet count decreased
- Neurological and psychiatric symptoms (consciousness disturbed, abnormal behavior, deliria, hallucination, delusion, convulsion)
- Colitis haemorrhagic

สำหรับอาการข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้ คือ ตับอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว ผิวน้ำ เป็นผื่นแพ้ ระดับกรดยูริกที่สูงขึ้นทำให้เสี่ยงต่อการเกิด acute gouty attack ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ และอาจยังพบค่า creatine phosphokinase (CPK) ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อด้วย

## อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)<sup>2-3</sup>

เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ AO และผ่าน cytochrome P450 (CYP) 2C8 และ XO ด้วยเพียงเล็กน้อยทำให้มีความเสี่ยงน้อยในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ถูกกำจัดด้วยเอนไซม์ CYP2C8 อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังเมื่อต้องให้ร่วมกับยาดังนี้

- Pyrazinamide (PZA) ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ PZA 1,500 มก. วันละครั้ง ร่วมกับยา favipiravir 1,200 มก./400 มก. วันละ 2 ครั้ง (ระดับกรดยูริก 13.9 มก./ดล.) เมื่อเทียบกับให้ PZA อย่างเดียว (ระดับกรดยูริก 11.6 มก./ดล.) เนื่องจากกรดยูริกสามารถ reabsorption ได้เพิ่มขึ้นที่บริเวณ Renal tubule

- Repaglinide ทำให้ระดับยาในเลือดของ repaglinide อาจเพิ่มขึ้นและอาจเกิดอาการข้างเคียงได้ เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้งของ CYP2C8

- Thyophylline อาจทำให้ระดับยา favipiravir เพิ่มขึ้นและอาจเกิดอาการข้างเคียงได้ เนื่องจากอันตรกิริยากับ XO อาจเพิ่มระดับยา favipiravir ในเลือด

- Famciclovir sulindac ทำให้ประสิทธิภาพของยาทั้งคู่ลดลง เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้ง AO ของยา favipiravir ทำให้ระดับยาเหล่านี้ในเลือดลดลง

## วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (storage and stability)<sup>2</sup> เก็บยาที่อุณหภูมิห้อง

อายุของยา (shelf-life)<sup>2</sup> 2 ปี

## การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

มีข้อมูลการศึกษาของยา favipiravir ในหลอดทดลองโดย Wang และคณะ<sup>5-6</sup> พบว่าประสิทธิภาพของยา favipiravir ช่วยลดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ดี โดยมีค่า half-maximal effective concentration (EC50) 61.88  $\mu\text{M}$ , ค่า half-cytotoxic concentration (CC50) > 400  $\mu\text{M}$  และ selectivity index (SI) > 6.46 พบว่าค่า EC50 ใกล้เคียงกับค่า EC50 ใน Ebola (67  $\mu\text{M}$ ) อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าค่าระหว่าง CC50 และ EC50 มีความกว้างมาก ดังนั้นทำให้สามารถใช้ยา favipiravir ในขนาดสูงได้อย่างปลอดภัย

สำหรับการศึกษาทางคลินิกของยา favipiravir เกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษา COVID-19 ในประเทศจีนนั้น Cai และคณะ<sup>7</sup> ทำการศึกษาแบบ Open-label non-randomized clinical study ในผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนที่ป่วยระดับอ่อนถึงปานกลาง จำนวน 80 คนกลุ่มแรกได้รับ favipiravir จำนวน 35 ราย เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ 2 ได้รับ LPV/RTV จำนวน 55 ราย นาน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ favipiravir มีระยะในการกำจัดไวรัสที่สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ LPV/RTV 4 (2.5-9) วัน และ 11 (8-13) วัน ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกดีกว่าด้วย คิดเป็นร้อยละ 91.4 และ 62.2 ตามลำดับ ( $p = 0.04$ ) โดยกลุ่มที่ได้ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกดีขึ้นคือกลุ่มที่สามารถกำจัดไวรัสได้ภายใน 7 วันของการรักษา นอกจากนี้ Chen และคณะ<sup>8</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ Prospective randomized, Controlled open-label multicenter trail ในผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนที่ป่วยระดับปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 236 คน กลุ่มแรกได้รับยา favipiravir จำนวน 116 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 ได้รับยา umifenovir (arbidol) จำนวน 120 ราย นาน 10 วันพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 ที่ป่วยระดับปานกลางมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 โดยแยกเป็นกลุ่มที่ได้รับ favipiravir และ arbidol ร้อยละ 71.4 และ 55.8 ตามลำดับ ( $p = 0.02$ ) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ favipiravir มีภาวะไข้และไอระยะสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยา arbidol ( $p < 0.0001$ ) แต่ไม่มีความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่อาการรุนแรงที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ทั้ง Auxiliary oxygen therapy (AOT) หรือ Noninvasive mechanical ventilation (NMV) อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา favipiravir (ร้อยละ 3.5) สามารถพบภาวะ dyspnea ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ arbidol (ร้อยละ 11.7) ( $p = 0.02$ )

ส่วนในประเทศญี่ปุ่น Doi และคณะ<sup>9</sup> ก็มีการศึกษาการใช้ยา favipiravir แบบ Preliminary report observational study ของผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 2,158 ราย พบว่าหลังได้รับยา favipiravir ในผู้ป่วยระดับอ่อน ปานกลาง และรุนแรง มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 คิดเป็นร้อยละ 73.8, 66.6 และ 40.1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 และ วันที่ 14 พบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี คือ ร้อยละ 79 และ 92.4 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 52.3 อายุมากกว่า 60 ปี และมีภาวะเจ็บป่วยโรคอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน หัวใจ ปอด และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ผู้ป่วยร้อยละ 90 ได้รับยา favipiravir ในวันแรก 1,800 มก.วันละ 2 ครั้ง ตามด้วย 800 มก.วันละ 2 ครั้ง โดยเฉลี่ยเริ่มให้ยาภายใน 3 วันของการนอนโรงพยาบาล หรือ มีผลตรวจ reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ระยะเวลาเฉลี่ยการใช้ยา คือ 10.4 วัน พบอาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ hyperuricemia และ การทำงานของตับบกพร่องคิดเป็นร้อยละ 15.5 และ 7.4 ตามลำดับ นอกจากนี้ Doi และคณะ<sup>10</sup> ยังทำการศึกษาแบบ prospective randomized open-label trial เปรียบเทียบการให้ยา favipiravir ในระยะแรกกับระยะท้ายในผู้ป่วย COVID-19 ที่นอนรักษาในโรงพยาบาล จำนวน 25 แห่ง โดยกลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกสามารถกำจัดไวรัสได้ดีกว่าระยะท้ายคิดเป็นร้อยละ 66.7 (วันที่ 6) และ 56.1 ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า (adjusted hazard ratio [aHR], 1.42; 95%



confidence interval [95% CI], 0.76–2.62) พบผู้ป่วยเป็นไข้สูงวันที่ 1 จำนวน 30 ราย ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกและระยะหลังไข้ลดลงในวันที่ 2.1 กับ 3.2 ตามลำดับ (aHR, 1.88; 95% CI, 0.81–4.35,  $p = 0.05$ ) และระหว่างการรักษาพบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะ hyperuricemia คิดเป็นร้อยละ 84.1

สำหรับในประเทศไทย Rattanaumpawan และคณะ<sup>11</sup> ทำการศึกษาแบบ Retrospective observational study ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 247 คน ได้รับยา favipiravir อย่างน้อย 1 ครั้ง จำนวน 63 คน คิดเป็นร้อยละ 23 พบว่าในวันที่ 7 อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นหลังได้รับยา favipiravir ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้อุปกรณ์ช่วยในการหายใจ และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ช่วยในการหายใจ คิดเป็นร้อยละ 66.7, 92.5 และ 47.2 ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่ายา favipiravir มีประสิทธิภาพดีในการรักษา COVID-19 และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่อันตรายถึงชีวิต นอกจากนี้เมื่อใช้ multivariate analysis [odds ratio (95%CI);  $p$ -value] พบว่ามี 3 ปัจจัยที่เป็นตัวบ่งบอกว่าการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีต่ออาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในระยะแรกของการรักษา คือ อายุที่สูงขึ้น [0.94 (0.89 – 0.99);  $p = 0.04$ ] National early warning Score 2 (NEWS2 score) ที่สูงขึ้น [0.64 (0.47 – 0.88);  $p = 0.006$ ] และขนาดการใช้ยา favipiravir เริ่มต้นที่ต่ำกว่าปกติ ( $\leq 45$  มก./กก./วัน) [0.04 (0.005 – 0.4);  $p = 0.006$ ]

จากผลการศึกษาทางคลินิกของยา favipiravir เบื้องต้นพบว่ามีประสิทธิภาพดีต่อการรักษา COVID-19 ช่วยลดปริมาณไวรัสได้ดี ดังนั้นควรให้ยาเร็วก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหนัก และพิจารณาให้ผู้ป่วยที่มีอาการมาก โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีโรคร่วม ควรเริ่มให้ยาเร็วที่สุด แต่ก็ดีควรระมัดระวังผลข้างเคียงของยาด้วย อย่างไรก็ตามนี้มีการศึกษาทางคลินิกของยานี้อีกหลายการศึกษาในหลากหลายประเทศที่มีการแพร่ระบาดของ COVID-19 ให้ได้ติดตามต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. 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 [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 24]; 93(7):449-63. Figure1, Chemical structure of Favipiravir; p. 450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449.pdf>
2. Avigan tablet 200 mg (Favipiravir) [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 8]. Available from: [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_MI-aKnlwstzwv](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv).
3. Favipiravir (United States: not commercially available; refer to prescribing and access restrictions): drug information. Uptodate [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to-prescribing-and-access-restrictions-drug-information>.
4. Department of Disease Control. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention in hospital of Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 May 6]. Available from: [https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content\\_File/Covid\\_Health/Attach/256405\\_04163445PM\\_CPG\\_COVID\\_ns\\_v.13\\_20210504.3.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/256405_04163445PM_CPG_COVID_ns_v.13_20210504.3.pdf).
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269–71.

6. Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oselta-mivirmonotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis* 2020;221:1688–98.
7. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6:1192-8.
8. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [Internet]. 2020[cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4.full.pdf>.
9. Doi Y, Kondo M, Matsuyama A, Ando M, Kuwatsuka Y, Ishihara T. Preliminary report of the Favipiravir observational study in Japan (2020/5/15) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf)
10. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]; 64(12): e01897-20. Available from: <https://aac.asm.org/content/64/12/e01897-20.long>
11. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real- world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v2.full-text>.