



ชื่อบทความ/ผลงาน แนวทางการพิจารณาขนาดยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจ (Drug Dosing for Treatment Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO)

ชื่อผู้เขียนบทความ สิริมา สิตะรุโน ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย

---

1. บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (coronavirus disease 2019: COVID-19) เป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ พบการระบาดแพร่กระจายไปทั่วโลก ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่มักมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินหายใจเพียงเล็กน้อย แต่อาจมีบางส่วนที่ติดเชื้อรุนแรงจำเป็นต้องได้รับการช่วยหายใจโดยใช้ออกซิเจนผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจ (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) ซึ่งทำให้เภสัชจลนศาสตร์โดยเฉพาะกระบวนการกระจายตัวของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาเปลี่ยนแปลงไป ยาที่จะถูกดูดซับในวงจรของเครื่องพุงปอดและหัวใจได้ดี คือ ยาที่ละลายได้ดีในไขมัน และยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูง ในขณะที่กระบวนการทำ circuit priming จะทำให้ผู้ป่วยมีปริมาตรการกระจายตัวของยาที่สูงขึ้นได้จากการทบทวนวรรณกรรม แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจใช้ยา azithromycin และ favipiravir ในขนาดปกติ และแนะนำให้ใช้ยา chloroquine, hydroxychloroquine, darunavir, ritonavir และ lopinavir ในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค ควรมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

## 2. คำสำคัญ (Key words) ของบทความ ( 3 - 5 คำ)

coronavirus disease 2019, extracorporeal membrane oxygenation, ECMO, antimicrobials

## 3. บทความทางวิชาการฉบับเต็ม

### 3.1. วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

3.1.1 ระบุแนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019

3.1.2 อธิบายหลักการของการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดจากการรักษาด้วยเครื่องพองปอดและหัวใจได้

3.1.3 เลือกใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพองปอดและหัวใจได้

### 3.2. เนื้อหา

#### บทนำ

การติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (coronavirus disease 2019: COVID-19) เป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ พบการระบาดครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 หลังจากนั้นมีการระบาดแพร่กระจายไปทั่วโลก ผู้ติดเชื้อโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ส่วนใหญ่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินหายใจเพียงเล็กน้อย เช่น ไข้ ไอ หอบเหนื่อย อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร เป็นต้น อย่างไรก็ตาม พบว่าร้อยละ 14 ของผู้ติดเชื้อจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและได้รับการช่วยหายใจโดยใช้ออกซิเจน และผู้ป่วยร้อยละ 5 มีอาการปอดอักเสบรุนแรงจนต้องเข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit) การติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 สามารถทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงและเพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตได้สูง ได้แก่ ภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ภาวะ sepsis และ septic shock มีการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ติดเชื้อมีอาการรุนแรงและทำให้เพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ และการมีโรคร่วม (1)

ยังไม่มีแนวทางการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ที่พบว่ามีประสิทธิผลชัดเจน การรักษาจึงพิจารณาตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากอาจไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสามารถใช้ยาเพื่อรักษาตามอาการ เช่น ยาแก้ปวด ยาลดไข้ เป็นต้น (1-3) อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ ไม่ใช่สเตียรอยด์ เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับการทำให้เกิด

ภาวะแทรกซ้อนทางปอดในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ที่สูงขึ้น (4) ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้สูงอายุ มีโรคประจำตัวเป็นโรคปอด โรคมะเร็ง หัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง โรคไต โรคตับ เบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ หรือหญิงตั้งครรภ์ อาจมีอาการทางระบบการหายใจที่แย่ลงได้หลังได้รับเชื้อจึงควรมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังติดเชื้อ (1)

สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ที่มีอาการรุนแรง จะพิจารณารักษาตามอาการของผู้ป่วยโดยการให้ออกซิเจนเพื่อให้มีระดับการอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation) สูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 94 ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis และ septic shock ควรทำการรักษาการติดเชื้อร่วม (co-infection) และให้การกู้ชีพ (resuscitation) โดยการให้สารน้ำประเภท buffered หรือ balanced crystalloids ทางหลอดเลือดดำ และพิจารณาให้ยากระตุ้นการบีบตัวของหลอดเลือด (vasopressors) ได้แก่ norepinephrine ในกรณีที่ภาวะช็อกที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARDS ควรจำกัดการให้สารน้ำ (conservative fluid management) ปรับเครื่องช่วยหายใจโดยใช้ low tidal volume และจัดท่าทางให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ (prone position) นาน 12-16 ชั่วโมง/วัน ในผู้ป่วย ARDS ที่มีอาการรุนแรงบางรายอาจพิจารณายากลุ่ม neuromuscular blocking agents แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่อง และหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น อาจพิจารณาทำหรือส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่สามารถทำการรักษาด้วยเครื่องพองปอดและหัวใจ (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) ได้ (3, 5)

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมขนาดยาด้านจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพองปอดและหัวใจ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์นำไปใช้พิจารณาขนาดยาด้านจุลชีพที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาสูงสุด

### **แนวทางการใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019**

เนื่องด้วยข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาด้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 มีอยู่อย่างจำกัด กรมการแพทย์ร่วมกับสมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง ผู้แทนคณะแพทยศาสตร์จากมหาวิทยาลัย และหน่วยงานวิชาการต่าง ๆ จึงได้ดำเนินการทบทวนข้อมูลวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบันจัดทำเป็นแนวทางการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 เพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยต่อไป (ประกาศ ณ วันที่ 30 มีนาคม พ.ศ. 2563) ดังต่อไปนี้ (6)

- 1) ผู้ที่**ไม่มี**อาการ (asymptomatic) ดูแลรักษาตามอาการ ไม่ให้ยาด้านไวรัส

2) ผู้ที่มีอาการไม่รุนแรง (mild case) ที่มีภาพถ่ายรังสีปอดปกติ และไม่มีปัจจัยเสี่ยง/ภาวะร่วม/โรคร่วมสำคัญ แนะนำให้ดูแลรักษาตามอาการ พิจารณาให้ยาาร่วมกัน 2 ชนิดร่วมกัน เป็นระยะเวลา 5 วัน คือ 1) hydroxychloroquine หรือ chloroquine ร่วมกับ 2) darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir หรือ azithromycin (ขนาดยาตามตารางที่ 1)

3) ผู้ที่มีอาการไม่รุนแรง ที่มีภาพถ่ายรังสีปอดปกติ แต่มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและโรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรังรวมโรคหัวใจแต่กำเนิด โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ ภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย หรือ BMI  $\geq$  35 กก./ตร.ม.<sup>2</sup>) ตับแข็ง เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (< 1,000 เซลล์/ลบ.มม.) และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง พิจารณาให้ยาาร่วมกัน 3 ชนิด เป็นระยะเวลา 5 วัน ได้แก่ 1) hydroxychloroquine หรือ chloroquine ร่วมกับ 2) darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir ร่วมกับ 3) azithromycin ในกรณีมีอาการรุนแรงขึ้นระหว่างการให้ยา 3 ชนิด อาจพิจารณาให้ยา favipiravir และให้การรักษา 5-10 วัน ตามอาการทางคลินิก (ขนาดยาตามตารางที่ 1)

4) ผู้ที่มีภาวะปอดอักเสบ (pneumonia)

4.1) อาการไม่รุนแรง พิจารณาให้ยาาร่วมกัน 3 ชนิด เป็นระยะเวลา 5 วัน ได้แก่ 1) hydroxychloroquine หรือ chloroquine (เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า) ร่วมกับ 2) darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir ร่วมกับ 3) azithromycin ในกรณีมีอาการรุนแรงขึ้นระหว่างการให้ยา 3 ชนิด อาจพิจารณาให้ยา favipiravir และให้การรักษา 5-10 วัน ตามอาการทางคลินิก (ขนาดยาตามตารางที่ 1)

4.2) อาการรุนแรง (ภาพรังสีปอดพบ progressive, extensive, multi focal หรือ bilateral หรือ พบ extrapulmonary organ dysfunction หรือ จำเป็นต้องช่วยการหายใจโดยใช้ high flow oxygen cannula, non-invasive ventilation หรือ invasive ventilation) หรือ มีภาวะเสี่ยง/ภาวะร่วม/โรคร่วมสำคัญ พิจารณาให้ยาาร่วมกัน 4 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ 1) hydroxychloroquine หรือ chloroquine (เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า) ร่วมกับ 2) favipiravir 3) lopinavir/ritonavir หรือ darunavir/ritonavir เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 วัน และ 4) azithromycin (ขนาดยาตามตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** ขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ยาต้านจุลชีพ (ความแรง)	ขนาดยาในผู้ใหญ่และวิธีการใช้ยา
Chloroquine (250 มิลลิกรัม/เม็ด เทียบเท่ากับ chloroquine base 150 มิลลิกรัม/เม็ด)	1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร หากมีปอดอักเสบ และ/หรือ มีอาการรุนแรง ให้กิน 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร
Hydroxychloroquine (200 มิลลิกรัม/เม็ด)	วันที่ 1: 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร วันต่อมา: 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร
Darunavir (600 มิลลิกรัม)/ ritonavir (100 มิลลิกรัม)	Darunavir (600 มิลลิกรัม) 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ ritonavir (100 มิลลิกรัม) 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง พร้อมอาหาร
Lopinavir / ritonavir (200/50 มิลลิกรัม/เม็ด)	2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
Favipiravir (200 มิลลิกรัม/เม็ด)	วันที่ 1: 8 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง พร้อมอาหาร วันต่อมา: 3 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง พร้อมอาหาร กรณีที่ BMI $\geq$ 35 กก./ตร.ม. วันแรกให้ 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2-10 ให้ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
Azithromycin (250 มิลลิกรัม/เม็ด)	วันที่ 1: 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง วันต่อมา: 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

**การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจ**

การรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจเป็นแนวทางหนึ่งที่ใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว และ/หรือ ระบบหายใจล้มเหลวที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ในผู้ที่มีระบบหายใจล้มเหลวแต่ยังคงมีหัวใจที่ทำงานปกติจะทำการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจชนิด venovenous (VV) ในขณะที่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจที่ล้มเหลว และ/หรือ การหายใจล้มเหลวจะได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจชนิด venoarterial (VA) หลักการทำงานของเครื่องพุงปอดและหัวใจทั้งสองชนิด คือ การนำเลือดของผู้ป่วยออกจากหลอดเลือดดำเพื่อเข้าสู่กระบวนแลกเปลี่ยนออกซิเจนภายในวงจรของเครื่องและนำกลับเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยผ่านทางหลอดเลือดดำในเครื่องพุงปอดและหัวใจประเภท VV และผ่านทางหลอดเลือดแดงในเครื่องพุงปอดและหัวใจประเภท VA (7)

การรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจมักส่งผลกระทบต่อ การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ใน ขั้นตอนการกระจายตัวของยา อาจส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดไม่เพียงพอต่อการรักษาจนเป็นสาเหตุให้ต้องใช้ ยาในขนาดที่สูงขึ้น หรือทำให้ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษจากการมีระดับยาในเลือดสูงได้ โดยปัจจัยที่มีผลทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ประกอบด้วย

1) ปัจจัยด้านวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจ (circuit factors) ในกระบวนการรักษาด้วยเครื่องพุงปอด และหัวใจจะมีการทำ circuit priming โดยการบรรจุสารน้ำเข้าไปในวงจรปริมาณหนึ่งเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด ภาวะความดันโลหิตต่ำระหว่างการรักษา ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution: Vd) ของยา มีค่าที่สูงขึ้นและทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดที่ต่ำลงซึ่งอาจลดประสิทธิภาพในการรักษาได้ โดยเฉพาะในทารก แรกเกิดซึ่งจำเป็นต้องใช้สารน้ำร้อยละ 60-100 ของปริมาตรเลือดในร่างกาย เมื่อเทียบผู้ใหญ่ที่ต้องใช้สารน้ำร้อยละ 20 ของปริมาตรเลือดในร่างกาย คุณสมบัติของยาที่ได้รับผลกระทบจากกระบวนการ circuit priming ได้แก่ ยาที่ละลายน้ำได้ดีและมีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่ต่ำ (น้อยกว่า 1 ลิตร/กิโลกรัม) (7) ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับยา แบบ loading dose ในการได้รับยาในครั้งแรก

นอกจากนี้ ยังพบการดูดซับของยาภายในวงจรของเครื่องพุงปอดและหัวใจ (drug sequestration) โดยวงจรของเครื่องจะทำหน้าที่เสมือนแหล่งเก็บกักยา (reservoir) เมื่อยาที่อยู่ในกระแสเลือดผ่านเข้ามา ก็จะถูก ดูดซับเก็บไว้ภายในวงจรทำให้ระดับยาในกระแสเลือดต่ำกว่าที่ควรจะเป็น อย่างไรก็ตาม เมื่อหยุดการบริหารยาจะ ส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดลดต่ำลงก็จะมี การปลดปล่อยยาที่อยู่ในวงจรของเครื่องออกมาในกระแสเลือดอีก ครั้ง (redistribution) พบว่าอายุของวงจร (circuit age) ส่งผลต่อปริมาณของยาที่ถูกดูดซับ การที่วงจรของเครื่อง พุงปอดและหัวใจผ่านการใช้งานมาระยะหนึ่งจะเกิดการสะสมของสารต่าง ๆ ที่ถูกดูดซับภายในวงจรเป็นผลให้ เกิดการอิ่มตัว (saturation) ยาที่ถูกบริหารในผู้ที่ใช้เครื่องพุงปอดและหัวใจที่ผ่านการใช้งานมาระยะหนึ่งจะถูก ดูดซับได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวงจรใหม่ นอกจากนี้ ปัจจัยที่ส่งผลต่อความสามารถในการดูดซับยังขึ้นอยู่กับ ลักษณะและวัสดุที่ใช้ในการผลิต oxygenators และท่อภายในวงจรของเครื่องพุงปอดและหัวใจ การใช้วัสดุที่ แตกต่างกันอาจส่งผลให้ยาถูกดูดซับภายในวงจรได้แตกต่างกัน รวมถึง oxygenators และท่อภายในวงจรมีพื้นที่ ผิวน (surface area) มากก็ทำให้ยาถูกดูดซับภายในวงจรได้มากขึ้น (7, 8)

2) คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (physicochemical) ของยา ยาที่มีแนวโน้มที่จะถูกดูดซับในวงจรของเครื่อง พุงปอดและหัวใจได้มาก ได้แก่ ยาที่ละลายในไขมันได้ดีและจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง (7) การละลายในไขมัน ของยาแต่ละชนิดพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การกระจายของสารในชั้นน้ำและน้ำมัน (octanol/water partition coefficient) หรือค่า logP หากมีค่าสูงแสดงว่ายาละลายในไขมันได้ดีทำ ในขณะที่คุณสมบัติการจับกับโปรตีนใน

เลือดของยาแต่ละชนิดพิจารณาได้จากค่าร้อยละของการจับกับโปรตีน (protein binding) คุณสมบัติในการละลายในไขมันและคุณสมบัติการจับกับโปรตีนของยาที่ส่งผลต่อการถูกดูดซับในวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจสรุปได้ในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** การถูกดูดซับของยาในวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจตามคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

สัมประสิทธิ์การกระจายของสารใน ชั้นน้ำและน้ำมัน (log P)	การจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding)		
	น้อยกว่าร้อยละ 30	ร้อยละ 30-70	มากกว่าร้อยละ 70
น้อยกว่า 1	ถูกดูดซับเล็กน้อย	ถูกดูดซับเล็กน้อย – ปานกลาง	ถูกดูดซับปานกลาง
1-2	ถูกดูดซับเล็กน้อย – ปานกลาง	ถูกดูดซับปานกลาง	ถูกดูดซับปานกลาง – มาก
มากกว่า 2	ถูกดูดซับปานกลาง	ถูกดูดซับปานกลาง – มาก	ถูกดูดซับมาก

หมายเหตุ: logP: Octanol/water partition coefficient

**ผลกระทบของการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านจุลชีพที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019**

### Azithromycin

Azithromycin เป็นยาด้านจุลชีพในกลุ่ม macolide มีข้อมูลการนำมาใช้ร่วมกับยา hydroxychloroquine ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพการรักษาตามข้อบ่งใช้ดังกล่าวยังมีอยู่จำกัด (9) ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 7-51 (10) และมีค่า logP 4.02 (11) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจได้ในระดับปานกลางถึงมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูง (ประมาณ 31-33 ลิตร/กิโลกรัม) (10) จึงน่าจะไม่ได้รับผลกระทบในแง่การเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายตัวที่เกิดจากจากกระบวนการ circuit priming จากรายงานกรณีศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา azithromycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจมีค่าใกล้เคียงกับข้อมูลที่เคยมีรายงานในอดีตในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจ (12) ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา azithromycin ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องพุงปอดและหัวใจ

### Chloroquine

Chloroquine เป็นยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษามาลาเรียโดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DNA และ RNA polymerase ยา chloroquine phosphate รูปแบบเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัม จะเทียบเท่ากับ chloroquine

base 150 มิลลิกรัม ยาถูกนำมาใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพการรักษาตามข้อบ่งใช้ดังกล่าวยังมีอยู่จำกัด ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 55 (13) และมีค่า logP 4.63 (14) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจได้ในระดับปานกลางถึงมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูง (ประมาณ 116-285 ลิตร/กิโลกรัม) (14) จึงน่าจะไม่ได้รับผลกระทบในแง่การเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายตัวที่เกิดจากจากระบวนการ circuit priming ที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาผลกระทบของการใช้เครื่องฟุ้งปอดและหัวใจต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา chloroquine จึงแนะนำให้ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้รักษาโรค (maximum therapeutic dose) ได้แก่ chloroquine phosphate รูปแบบเม็ดขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ chloroquine base 600 มิลลิกรัมต่อวัน (6) และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine เป็นยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษามาลาเรีย มีข้อมูลการนำมาใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ร่วมกับ azithromycin (9) ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 40 (15) และมีค่า logP 3.6 (16) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจได้ในระดับปานกลางถึงมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูง (ประมาณ 5,522 ลิตร) (16) จึงน่าจะไม่ได้รับผลกระทบในแง่การเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายตัวที่เกิดจากจากระบวนการ circuit priming ยังไม่มีการศึกษาผลกระทบของการใช้เครื่องฟุ้งปอดและหัวใจต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา hydroxychloroquine แนะนำให้ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### Darunavir

Darunavir เป็นยาด้านไวรัส HIV ในกลุ่ม protease inhibitors ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ร่วมกับยา ritonavir อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพการรักษาตามข้อบ่งใช้ดังกล่าวยังมีอยู่จำกัด (6) ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 95 (17) และมีค่า logP 1.8 (18) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจได้ในระดับปานกลางถึงมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูง (ประมาณ 90-114 ลิตร) (19, 20) จึงน่าจะไม่ได้รับผลกระทบในแง่การเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายตัวที่เกิดจากจากระบวนการ circuit priming จากการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จำนวน 1 รายที่ได้รับยาด้านไวรัส HIV เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยการหายใจล้มเหลวและได้รับการรักษาด้วยเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจชนิด VV ระหว่างการใช้เครื่องฟุ้งปอดและหัวใจมีการปรับเพิ่มขนาดยาด้านเอชไอวี ดังตารางที่ 3 ผลการตรวจวัดระดับยาด้านเอชไอวี ในกระแสเลือดและเปรียบเทียบกับระดับยาในกระแสเลือดของประชากรจากการศึกษาก่อนหน้า



พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา darunavir และ tenofovir ในผู้ป่วยรายนี้มีค่าใกล้เคียงกับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ในขณะที่ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ritonavir มีความแตกต่างกับพารามิเตอร์ที่ทำนายเอาไว้ของประชากรซึ่งคาดว่าเป็นผลกระทบจากการรักษาด้วยเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ (20) จากข้อมูลดังกล่าวจึงแนะนำให้ใช้ยา darunavir ในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### ตารางที่ 3 ยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับก่อนและระหว่างการรักษาด้วยเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ (20)

ยา	ขนาดยาก่อนใช้เครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ	ขนาดยาระหว่างใช้เครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ
Darunavir	800 มก. วันละครั้ง	800 มก. วันละ 2 ครั้ง
Ritonavir	100 มก. วันละครั้ง	100 มก. วันละ 2 ครั้ง
Tenofovir	245 มก. วันละครั้ง	245 มก. เช้า และ 123 มก. เย็น
Emtricitabine	200 มก. วันละครั้ง	เปลี่ยนเป็นยา lamivudine
Lamivudine	ได้รับเฉพาะในช่วงที่รักษาด้วยเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ	300 วันละ 2 ครั้ง

#### Ritonavir

Ritonavir เป็นยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม protease inhibitors ยายับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม P450 จึงนำมาใช้ร่วมกับยากลุ่ม protease inhibitors เพื่อเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดของยาอีกชนิด ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ร่วมกับยา darunavir และ lopinavir อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพการรักษาตามข้อบ่งใช้ดังกล่าวยังมีอยู่จำกัด(6) ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 98-99 (21) และมีค่า logP 3.9 (22) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจได้ในระดับมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัว  $0.41 \pm 0.25$  ลิตร/กิโลกรัม (21) คาดว่ายาจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูงขึ้นจากกระบวนการ circuit priming ส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำลงได้ จากข้อมูลการศึกษาเดียวกับที่กล่าวไว้ในข้อมูลยา darunavir พบว่า ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ritonavir มีความแตกต่างกับพารามิเตอร์ที่ทำนายเอาไว้ของประชากรซึ่งคาดว่าเป็นผลกระทบจากการรักษาด้วยเครื่องฟุ้งปอดและหัวใจ (20) จากข้อมูลดังกล่าว แนะนำให้ใช้ยาในขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

#### Lopinavir

Lopinavir เป็นยาต้านไวรัส HIV ในกลุ่ม protease inhibitors ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ร่วมกับยา ritonavir ถึงแม้ว่า ผลการศึกษาทางคลินิกไม่พบประสิทธิภาพของการใช้ยา lopinavir และ ritonavir ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (23) แต่เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดในแง่ระเบียบวิธีวิจัย และมีการเริ่มใช้ยาที่ซ้ำทำให้กระทบต่อผลลัพธ์การรักษา รวมถึงยังมีทางเลือกในการรักษาที่น้อยอยู่จึงยังคงมีการแนะนำให้ใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 98-99 (24) และมีค่า  $\log P$  5.94 (25) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจได้ในระดับมาก และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวสูง (ประมาณ 117 ลิตร) จึงน่าจะไม่สามารถพบในแง่การเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายตัวที่เกิดจากจากระบบการ circuit priming ยังไม่มีการศึกษาผลกระทบของการใช้เครื่องพุงปอดและหัวใจต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lopinavir แนะนำให้ใช้ในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค (maximum therapeutic dose) และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### **Favipiravir**

Favipiravir ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA polymerase ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อ influenza virus (26) และปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 65 (26) และมีค่า  $\log P$  -0.6 (27) จึงทำนายได้ว่ายาน่าจะถูกดูดซับในวงจรเครื่องพุงปอดและหัวใจได้ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวต่ำ (15-20 ลิตร) (28) อาจมีค่าปริมาตรการกระจายตัวที่สูงขึ้นจากระบบการ circuit priming ส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำลงได้ แนะนำให้ใช้ในขนาดปกติ และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 3 สรุปคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ และแนวทางการพิจารณาขนาดยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจ

ยา	จับกับโปรตีน ในเลือด (ร้อยละ)	LogP	ปริมาตรกระจาย ตัวของยา	ทำนายผลกระทบจาก เครื่องพุงปอดและหัวใจ	ผลกระทบจากเครื่องพุงปอดและ หัวใจจากข้อมูลการศึกษา	แนวทางการพิจารณาปรับขนาด ยา
Azithromycin	7-51	4.02	31-33 ลิตร/กก.	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) Vd ไม่เปลี่ยนแปลง	Cmax, AUC และ CL ใกล้เคียงกับผู้ที่ ไม่ได้ใช้เครื่องพุงปอดและหัวใจ แต่ Vd มีค่าที่ลดลง	ใช้ยาในขนาดปกติ
Chloroquine	55	4.63	116-285 ลิตร/กก.	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) Vd ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่มีข้อมูล	ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่ มีการใช้ในการรักษาโรค
Hydroxychloroquine	40	3.6	5,522 ลิตร	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) Vd ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่มีข้อมูล	ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่ มีการใช้ในการรักษาโรค
Darunavir	95	1.8	90-114 ลิตร	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) Vd ไม่เปลี่ยนแปลง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ใกล้เคียงประชากรที่ไม่ได้ใช้เครื่อง พุงปอดและหัวใจ	ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่ มีการใช้ในการรักษาโรค
Ritonavir	98-99	3.9	0.41 ± 0.25 ลิตร/กก.	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) ค่า Vd เพิ่มขึ้น	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แตกต่างจากประชากรที่ไม่ได้ใช้เครื่อง พุงปอดและหัวใจ	ใช้ยาในขนาดสูงสุดที่มีการใช้ใน การรักษาโรค
Lopinavir	98-99	5.94	117 ลิตร	1) ถูกดูดซับปานกลางถึง มาก 2) Vd ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่มีข้อมูล	ใช้ยาในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่ มีการใช้ในการรักษาโรค

ยา	จับกับโปรตีน ในเลือด (ร้อยละ)	LogP	ปริมาตรกระจาย ตัวของยา	ทำนายผลกระทบจาก เครื่องพุงปอดและหัวใจ	ผลกระทบจากเครื่องพุงปอดและ หัวใจจากข้อมูลการศึกษา	แนวทางการพิจารณาปรับขนาด ยา
Favipiravir	65	-0.6	15-20 ลิตร	1) ถูกดูดซับเล็กน้อยถึงปาน กลาง 2) ค่า Vd เพิ่มขึ้น	ไม่มีข้อมูล	ใช้ยาในขนาดปกติ

หมายเหตุ: AUC = ค่าพื้นที่ใต้โค้งของระดับยาในเลือด (area under the curve), CL = ค่าอัตราการกำจัดยา (clearance), Cmax = ระดับยาสูงสุดในเลือด,  
LogP = Octanol/water partition coefficient, Vd = ปริมาตรกระจายตัวของยา

### 3.3. บทสรุป

การรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ในขั้นตอนการกระจายตัวของยาได้จากหลายกลไก ยาที่มีแนวโน้มที่จะถูกดูดซับในวงจรของเครื่องพุงปอดและหัวใจได้ดี ได้แก่ ยาที่ละลายได้ดีในไขมัน และยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูง ในขณะที่กระบวนการทำ circuit priming จะทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณการกระจายตัวของยาที่สูงขึ้น เป็นสาเหตุให้ยาที่กระจายตัวอยู่ในเลือดเป็นหลัก (มีปริมาณการกระจายน้อยกว่า 1 ลิตร/กิโลกรัม) มีระดับยาที่ลดต่ำลงได้ การรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจส่งผลกระทบต่อแนวทางในการพิจารณาขนาดยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ได้ จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมแนะนำให้ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องพุงปอดและหัวใจใช้ยา azithromycin และ favipiravir ในขนาดปกติ และแนะนำให้ใช้ยา chloroquine, hydroxychloroquine, darunavir, ritonavir และ lopinavir ในขนาดปกติถึงขนาดสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาโรค ควรมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### 3.4. เอกสารอ้างอิง

1. Centers for Diseases Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020 [cited 29 Mar 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#clinical-management-treatment%3C>
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar 17;9(1):29.
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. [cited 29 Mar 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
4. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m1086.
5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

6. กรมควบคุมโรค. แนวทางดูแลรักษาและการใช้ยาต้านไวรัส กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุง วันที่ 30 มีนาคม 2563. [เข้าถึงเมื่อ 31 มีนาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก:  
[https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/file/g\\_health\\_care/g05n.pdf](https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/file/g_health_care/g05n.pdf)
7. Ha MA, Sieg AC. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):221-35.
8. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther*. 2016;38(9):1976-94.
9. 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 open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
10. Azithromycin. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 29 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
11. LOG P: National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Azithromycin, CID=447043, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin> (accessed on Mar. 29, 2020)
12. Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(6):661-71.
13. Chloroquine. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 29 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Chloroquine, CID=2719, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine> (accessed on Mar. 29, 2020)
15. Hydroxychloroquine. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 29 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.

16. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Hydroxychloroquine, CID=3652, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine> (accessed on Mar. 29, 2020)
17. Darunavir. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 30 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Darunavir, CID=213039, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Darunavir> (accessed on Mar. 30, 2020)
19. Molto J, Xinarianos G, Miranda C, Pushpakom S, Cedeno S, Clotet B, et al. Simultaneous pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of darunavir and ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(7):543-53.
20. Ghazi Suliman MA, Ogungbenro K, Kosmidis C, Ashworth A, Barker J, Szabo-Barnes A, et al. The effect of veno-venous ECMO on the pharmacokinetics of Ritonavir, Darunavir, Tenofovir and Lamivudine. *J Crit Care*. 2017;40:113-8.
21. Ritonavir. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 31 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ritonavir, CID=392622, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir> (accessed on Mar. 31, 2020)
23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
24. Lopinavir/ritonavir. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [cited 31 Mar 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Lopinavir, CID=92727, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lopinavir> (accessed on Mar. 31, 2020)

26. Avigan (favipiravir) [prescribing information]. Tokyo, Japan: Toyama Chemical Co Ltd; January 2014.
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Favipiravir, CID=492405, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir> (accessed on Mar. 31, 2020)
28. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouenan C, Madelain V, Taburet AM, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):e0005389.