



# เภสัชบำบัดในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3.00 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

อาจารย์ เภสัชกรหญิง โชติรัตน์ นครานุรักษ์,  
ฐิตวดี ประดับคำ, วรรษา เจริญไวยเจตน์, เบญจพร วีระพล  
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อ

บทบาทของเภสัชกรในการบริหารทางเภสัชกรรมให้แก่ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (Coronavirus Disease 2019; COVID-19) ด้วยกระบวนการต่าง ๆ เช่น การให้ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับอาการของการติดเชื้อ, การจัดหาทั้งชนิดและจำนวนยาให้เพียงพอในการรักษา, การมีส่วนร่วมในการจัดทำหรือพัฒนาแนวทางในการใช้ยา หรือการให้บริการข้อมูลทางยาแก่บุคลากรทางการแพทย์ ล้วนเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ใช้ยาอย่างถูกต้องและเหมาะสม อันส่งผลในความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย

**คำสำคัญ :** การบริหารทางเภสัชกรรม, COVID-19, ข้อมูลยา, ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

## บทนำ

COVID-19 คือ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบโดยมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงอาการรุนแรง สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คน ผ่านทางการสัมผัส ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย พบผู้ป่วยรายแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน<sup>(1)</sup> COVID-19 ถือเป็นโรคติดต่อร้ายแรง ตามพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามโรคนี้อาจเป็นโรคระบาดอุบัติใหม่ สำหรับแนวทางการรักษา โดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษา ยังมีข้อมูลจำกัด เกสซ์กรถือเป็นหนึ่งในบุคลากรทางการแพทย์ที่สามารถทำให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยารักษาการติดเชื้อ COVID-19

## การบริหารบาททางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ COVID-19

การบริหารบาททางเภสัชกรรม คือ กระบวนการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วยให้มีความเหมาะสม ป้องกันการเกิดปัญหาจากการใช้ยา เพื่อให้ผู้ป่วยบรรเทาอาการหรือหายจากการเป็นโรค ป้องกันหรือชะลอการเกิดโรค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี<sup>(3)</sup>

COVID-19 ถือเป็นโรคติดต่อร้ายแรง การบริหารบาททางเภสัชกรรมในผู้ป่วย COVID-19 จึงมีวัตถุประสงค์หลักทั้งในการป้องกันการติดเชื้อในประชาชนที่ยังไม่เป็นโรค บรรเทาอาการและคาดหวังให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 หายจากการเป็นโรค รวมถึงไม่เกิดปัญหาจากการใช้ยา การบริหารบาททางเภสัชกรรมในสถานการณติดเชื้อ COVID-19 มีข้อเสนอแนะดังนี้<sup>(4-6)</sup>

1. ให้ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับอาการของการติดเชื้อ COVID-19 การป้องกันตนเองจากการติดเชื้อ เช่น วิธีการใส่หน้ากากที่ถูกต้อง การล้างมือ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มารับบริการในร้านยา เนื่องจากเภสัชกรร้านยาถือเป็นบุคลากรทางการแพทย์กลุ่มแรกที่จะสามารถคัดกรองผู้ที่มีอาการและแนะนำการไปรับการคัดกรองและรักษาที่โรงพยาบาล ป้องกันการแพร่กระจายโรคสู่ผู้อื่น รวมถึงให้ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับโรคเพื่อลดความวิตกกังวลของประชาชน

2. จัดหาทั้งชนิดและจำนวนยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 และยารักษาโรคอื่นๆ โดยเฉพาะ ยารักษาโรคเรื้อรังให้เพียงพอสำหรับการรักษาในโรงพยาบาล เมื่อมีการขาดแคลนชนิดของยารักษาโรค เภสัชกรควรมีการจัดหาชนิดยาอื่นทดแทน เนื่องจากการติดเชื้อ COVID-19 สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนง่ายผ่านทางการสัมผัส ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย หากผู้ป่วยสามารถลดการเดินทางมาโรงพยาบาลหรือผู้ป่วยสามารถรับยาโรคประจำตัวของผู้ป่วยในร้านยาจะช่วยลดโอกาสในการติดเชื้อและแพร่กระจายเชื้อ

3. ให้บริการข้อมูลทางยาแก่บุคลากรทางการแพทย์ เนื่องจาก COVID-19 เป็นโรคระบาดอุบัติใหม่ จึงมียาใหม่ที่ยังไม่เคยมีการใช้ในประเทศไทย เช่น Favipiravir หรือยา Hydroxychloroquine ที่อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ เภสัชกรจึงควรให้ข้อมูลทางยาแก่แพทย์ พยาบาล เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการใช้ยาและความปลอดภัยสูงสุด

4. มีส่วนร่วมในการจัดทำหรือพัฒนาแนวทางในการใช้ยารักษาการติดเชื้อ COVID-19

5. อาจมีความจำเป็นในการนำเทคโนโลยีต่างๆ มาใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในช่วงการติดเชื้อ COVID 19 เช่น TeleHealth ผู้ป่วยยังสามารถได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา การจัดส่งยาให้แก่ผู้ป่วยเพื่อลดการมาโรงพยาบาลและลดโอกาสในการติดเชื้อ COVID-19

## พยาธิสรีระวิทยาของ COVID-19 และเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัส<sup>(7, 8)</sup>

SARS-CoV-2 เป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมแบบอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded RNA) และเป็นไวรัสที่มีเปลือกชั้นนอกหุ้ม (enveloped virus) สามารถกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ลายระบบทางเดินหายใจและนำมาสู่การเกิดโรคแบบรุนแรง สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วย COVID-19 ร้อยละ 70 เกิดจาก acute respiratory distress syndrome (ARDS) ร้อยละ 28 เกิดจากการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสโดยหลังไซโตไคน์ที่มากเกินไปจนทำให้เกิดภาวะ cytokine storm และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis)<sup>(9)</sup> ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว

กระบวนการของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มีดังนี้<sup>(7, 8, 10-12)</sup>

1. Spike protein (S protein) เป็น glycoprotein บนเปลือกหุ้มไวรัส (envelope) SARS-CoV-2 มีหน้าที่ในการจับกับตัวรับของเซลล์บริเวณทางเดินหายใจของโฮสต์ ได้แก่ Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) และ type 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2)
2. S protein ประกอบด้วย 2 subunit คือ S1 และ S2 ซึ่งจะถูกตัดสายโปรตีนออกด้วยเอนไซม์ protease เพื่อแสดงส่วนของโปรตีนที่ใช้ในการเข้าแทรกเซลล์โฮสต์ (fusion)
3. เชื้อไวรัสเกิดกระบวนการ endocytosis เกิดเป็น endosome โดยมีเอนไซม์ protease ที่ต้องอาศัยภาวะความเป็นกรดในการทำหน้าที่เพื่อตัดสายโปรตีนต่าง ๆ ส่งไวรัสเข้าสู่ไซโตพลาสซึม
4. Ribonucleic acid (RNA) ของไวรัสถูกปล่อยออกมาในไซโตพลาสซึมและสร้างโปรตีนสายยาวที่ถูกสังเคราะห์โดยถอดรหัสจาก RNA ประกอบไปด้วยส่วนของโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของไวรัส ได้แก่ S protein, E (envelope) protein, M (membrane) protein, และ N (nucleoprotein) protein และโปรตีนที่ไม่ใช่ส่วนประกอบของโครงสร้างไวรัส เช่น เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) โปรตีนสายยาวจะถูกตัดโดยเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like protease เพื่อให้โปรตีนต่างๆ สามารถไปทำหน้าที่ของตนเอง สำหรับ RdRp มีหน้าที่ในการสร้าง RNA สายใหม่ของไวรัสซึ่งจะถูกถอดรหัสเพื่อสร้างโปรตีนต่อไป
5. RNA สายใหม่และโปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นจะรวมกันเพื่อเป็นไวรัสที่สมบูรณ์และออกจากเซลล์โฮสต์ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เซลล์โฮสต์ถูกทำลาย

การติดเชื้อ SARS-CoV-2 จะกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่อยู่บริเวณนั้น ได้แก่ macrophage และ monocyte เกิดการหลั่ง cytokine และกระตุ้น adaptive T cell และ B cell ซึ่งกระบวนการนี้จะทำให้ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อดีขึ้น แต่ในบางกรณีการตอบสนองนี้เกิดขึ้นมากกว่าปกติจนทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่รุนแรงที่ปอดและระบบอื่นๆของ

ร่างกาย cytokine ที่พบว่ามีปริมาณมากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 แบบรุนแรง ได้แก่ Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-7 (IL-7) granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF และ tumour necrosis factor (TNF) เป็นต้น<sup>(7)</sup>

ตารางที่ 1 เป้าหมายและยาที่ใช้ในการรักษา COVID-19 <sup>(7, 8, 11, 13)</sup>

เป้าหมายการออกฤทธิ์ยา	ตัวอย่างกลุ่ม/ชนิดยา
ยับยั้งกระบวนการ ACE2-mediated endocytosis	<b>Janus kinase (JAK) inhibitor</b> baricitinib, ruxolitinib
ยับยั้งการจับกันระหว่าง S protein และ ACE-2	<b>Non nucleoside antiviral</b> arbidol
ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ TMPRSS2	<b>TMPRSS2 inhibitors</b> nafamostat mesylate, camostat mesylate
ยับยั้งกระบวนการ endocytosis	<b>Antimalarial drugs</b> chloroquine, hydroxychloroquine
ยับยั้งกระบวนการ proteolysis ของเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like protease	<b>Protease inhibitor</b> lopinavir/ritonavir (LPV/r)
ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase	<b>Adenosine / Guanosine analog</b> remdesivir, favipiravir, ribavirin
ยับยั้งการพาโปรตีนที่ยับยั้งการสร้างโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสเข้าสู่นิวเคลียสของโฮสต์เซลล์	<b>Anti-parasitic</b> ivermectin
ยับยั้งการหลั่ง IL-6	<b>Monoclonal antibodies</b> tocilizumab, sarilumab

## แนวทางการรักษาเกี่ยวกับการใช้ยาในโรคติดเชื้อ COVID-19

### ของกรมการแพทย์ฉบับ วันที่ 1 พฤษภาคม 2563 สำหรับผู้ใหญ่<sup>(14)</sup>

แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กรณี

- Confirmed case:** ไม่มีอาการ - ไม่ให้ยาด้านไวรัส
- Confirmed case with mild symptoms and no risk factors** (ภาพถ่ายรังสีปอดปกติที่ไม่มีภาวะเสี่ยง/โรคร่วมสำคัญ) - ให้ยา 2 ชนิดนาน 5 วัน
  - Chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมกับ
  - Darunavir (DRV) + ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ azithromycin

- หากภาพถ่ายรังสีปอดแย่ลง (progression of infiltration) ให้พิจารณาเพิ่ม favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก
3. **Confirmed case with mild symptoms and risk factors** ภาพถ่ายรังสีปอดปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยง/โรคร่วมสำคัญ ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) รวมโรคปอดเรื้อรังอื่นๆ, โรคไตเรื้อรัง (CKD), โรคหัวใจและหลอดเลือดรวมโรคหัวใจแต่กำเนิด, โรคหลอดเลือดสมอง, เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้, ภาวะอ้วน (BMI  $\geq 35$  กก./ตร.ม.), ตับแข็ง, ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ และ lymphocyte น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. - ให้ยา 2 ชนิดนาน 5 วัน
- 1) Chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมกับ
  - 2) DRV + ritonavir หรือ LPV/r
- อาจพิจารณาให้ยาชนิดที่ 3 ร่วมด้วยคือ azithromycin
- หากภาพถ่ายรังสีปอดแย่ลง (progression of infiltration) ให้พิจารณาเพิ่ม favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก
4. **Confirmed case with pneumonia** หรือ ถ้าเอกซเรย์ปอดปกติ แต่มีอาการหรืออาการแสดงเข้าได้กับ pneumonia และ SpO<sub>2</sub> ที่ room air น้อยกว่า 95% - ให้อย่างน้อย 3 ชนิด
- 1) Favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก ร่วมกับ
  - 2) Chloroquine หรือ hydroxychloroquine เป็นเวลา 5-10 วัน ร่วมกับ
  - 3) DRV + ritonavir หรือ LPV/r เป็นเวลา 5-10 วัน
- อาจพิจารณาให้ยาชนิดที่ 4 ร่วมด้วยคือ azithromycin เป็นเวลา 5 วัน

## ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และคำแนะนำการใช้ยาที่สำคัญสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19

### Chloroquine และ hydroxychloroquine<sup>(8)</sup>

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่ถูกรับรองในการรักษาโรคมาลาเรียและยังใช้เป็น Immunomodulator ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ (systemic lupus erythematosus; SLE) และโรคข้อรูมาตอย<sup>(15)</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ ยับยั้งไวรัสไม่ให้เข้าสู่เซลล์ของโฮสต์โดยวิธี endocytosis โดยยับยั้งกระบวนการ glycosylation กับตัวรับของเซลล์โฮสต์และลดความเป็นกรดใน endosome การศึกษา *in vitro* ของ chloroquine และ hydroxychloroquine พบว่ายาสามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วย half-maximal effective concentration (EC<sub>50</sub>) เท่ากับ 23.90 ไมโครโมล และ 6.14 ไมโครโมล ตามลำดับ

การรักษาการติดเชื้อ COVID-19 โดยใช้ chloroquine และ hydroxychloroquine ในประเทศจีน<sup>(16)</sup> พบว่าทำให้ภาพเอกซเรย์ดีขึ้น กำจัดไวรัส และลดการดำเนินไปของโรค การศึกษาแบบ open-label nonrandomized ในผู้ป่วย 36 คนในประเทศฝรั่งเศส<sup>(17)</sup> พบว่าการรับประทาน hydroxychloroquine 200 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เพิ่มการกำจัดไวรัสที่

วันที่ 6 ของการรักษาร้อยละ 70 (14/20) เทียบกับร้อยละ 12.5 (2/16) ในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ hydroxychloroquine ( $P=0.001$ ) ในการศึกษาที่ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azithromycin ร่วมกับ hydroxychloroquine สามารถกำจัดไวรัสได้ร้อยละ 100 (6/6) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ hydroxychloroquine อย่างเดีย্বর้อยละ 57 (8/14) การศึกษาแบบสุ่ม จำนวนผู้ป่วย 30 คนในประเทศจีน<sup>(18)</sup> ไม่พบความต่างในการกำจัดไวรัสในวันที่ 7 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย hydroxychloroquine 400 มิลลิกรัมต่อวันนาน 5 วัน ร่วมกับการรักษามาตรฐานคิดเป็นร้อยละ 86.7 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว คิดเป็นร้อยละ 93.3 ( $P>0.05$ )

ข้อมูลขนาดยา chloroquine และ hydroxychloroquine ยังมีความหลากหลาย ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19 จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19

### **ความปลอดภัย**

อาการไม่พึงประสงค์ของ Chloroquine ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งช่องท้อง ท้องเสีย และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากยาอาจทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เช่น กลุ่มอาการระยะคิวทียาว (QTc prolongation) จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงในการเกิด QTc prolongation ชนิดอื่น ๆ เช่น azithromycin, protease inhibitors, moxifloxacin, amiodarone เป็นต้น แนะนำการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้ร่วมกันรวมถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QTc prolongation เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ เป็นต้น ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติ G6PD deficiency เนื่องจากอาจทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงได้ แนะนำติดตามค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดระหว่างที่ได้รับการรักษาสำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น การมองเห็นผิดปกติ มักเกิดในกรณีที่ได้รับยาในขนาดสูงและเป็นระยะเวลาานาน อาจไม่พบในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 เนื่องจากได้รับยาในระยะเวลาที่สั้นกว่า<sup>(8, 15)</sup> hydroxychloroquine พบอาการไม่พึงประสงค์เช่นเดียวกับยา chloroquine

### **เภสัชจลนศาสตร์**

Chloroquine มีค่าการกระจายตัวสูง จึงสามารถสะสมได้ตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตา หัวใจ ไต ปอด ตับ และเม็ดเลือดขาวได้<sup>(15)</sup>

Chloroquine ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้ที่ตับ โดยผ่าน CYP2D6 และ CYP3A4 ควรระมัดระวังการใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือกระตุ้น CYP2D6 และ CYP3A4 เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ การขจัดยา chloroquine ถูกขจัดออกทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 50 การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ แนะนำให้ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วย ที่มี GFR < 10 มิลลิตรต่อนาที, ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดโดยใช้เครื่องไตเทียมและในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตผ่านทางช่องท้อง ยังไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ<sup>(8, 15)</sup>

Hydroxychloroquine ถูกเปลี่ยนแปลงโดยผ่าน CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 และ CYP2C8 ระมัดระวังการใช้ยาร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือกระตุ้น CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 และ CYP2C8 เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ การขจัดยา hydroxychloroquine ถูกขจัดผ่าน CYP เป็นหลัก ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการ

ทำงานของไตและตับผิดปกติ เนื่องจากยามีการเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลักจึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติอย่างรุนแรง<sup>(8, 15)</sup>

### คำแนะนำในการบริหารยา

Chloroquine เป็นรูปแบบยาเม็ดรับประทาน สามารถบด แบ่ง หรือหักเม็ดยาได้และสามารถนำไปผสมน้ำหวานในการรับประทานเพื่อกลบรสขมของยา สำหรับผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจหรือบริหารยาผ่านทางสาย NG tube สามารถนำยาเม็ด chloroquine ไปเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนได้ แนะนำการรับประทานยาพร้อมอาหารเนื่องจากอาหารเพิ่มการดูดซึมยา หลีกเลี่ยงการรับประทานยาพร้อมกับยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (antacid) เนื่องจากลดการดูดซึมยา หากจำเป็นต้องรับประทานร่วมกันแนะนำให้รับประทานห่างกันมากกว่า 4 ชั่วโมง<sup>(15)</sup>

Hydroxychloroquine เป็นรูปแบบยาเม็ดรับประทาน film-coated tablet สามารถบด แบ่งหักเม็ดยาและนำไปละลายน้ำเพื่อรับประทานหรือให้ผ่าน NG tube ได้ แนะนำการรับประทานยาพร้อมอาหารเนื่องจากอาหารเพิ่มการดูดซึมยา แนะนำการให้ยาในขนาดถาวรก่อนแล้วตามด้วยยาในขนาดพุงเนื่องจาก ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนานประมาณ 50 วัน<sup>(8, 15)</sup>

### ยากลุ่ม Protease inhibitor (PIs)<sup>(8)</sup>

ยากลุ่ม PIs เป็นยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ human immunodeficiency viruses (HIV) มีการศึกษาของ lopinavir-ritonavir (LPV/r) ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ SARS และ MERS-CoV ที่มีการระบาดในช่วงปี พ.ศ. 2546 และ พ.ศ. 2556 ตามลำดับ<sup>(19-23)</sup> สำหรับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ขนาดยาเดียวกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา HIV เช่น LPV/r ขนาด 400/100 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง และ darunavir 600 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง

ยากลุ่ม PIs ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง 3-chymotrypsin-like protease ข้อมูลการรักษาการติดเชื้อ COVID 19 ส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วยและการศึกษาแบบย้อนหลัง การศึกษาของ Cao B และคณะ ซึ่งเป็นรูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยไม่มี การปกปิด เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา LPV/r และการรักษามาตรฐานในกลุ่มตัวอย่าง 199 คน พบค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการถึงถูกสุ่มให้เข้ากลุ่มเท่ากับ 13 วัน ([IQR], 11-16) ไม่พบความแตกต่างกันของ ประสิทธิภาพทางคลินิก รวมถึงการกำจัดไวรัสและการเสียชีวิตที่ 28 วันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา LPV/r และการรักษามาตรฐาน<sup>(24)</sup>

การตรวจสอบการทำงานของเอนไซม์ พบว่ายารักษาการติดเชื้อ HIV ทั้งยากลุ่ม protease inhibitors และ integrase inhibitors เป็นยาที่มีฤทธิ์กำจัดไวรัส SARS-CoV-2 และพบฤทธิ์กำจัด SARS-CoV-2 ของ darunavir ใน การศึกษาแบบ *in vitro* โดยแบบจำลองเซลล์ ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ตีพิมพ์ออกมา

### ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ของยา LPV/r ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากการ รับประทานยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย โดยเฉพาะภายใน 2 สัปดาห์แรกที่รับประทานยาอาจส่งผลต่อความร่วมมือใน การรับประทานยาของผู้ป่วยได้ เนื่องจากยา LPV/r มีรายงานการเกิด QTc prolongation จึงควรระวังการใช้ยาร่วมกับยา อื่นที่ส่งเสริมการเกิด QTc prolongation เช่น chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, clarithromycin,

moxifloxacin, amiodarone เป็นต้น แนะนำให้มีการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอย่างใกล้ชิด<sup>(25)</sup> นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบได้ เช่น พบการเพิ่มขึ้นของ AST และ ALT แนะนำให้มีการติดตามค่าการทำงานของตับ ความผิดปกติของไขมัน เช่น lipodystrophy เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานยาในระยะยาว พบในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เป็นต้น อาจไม่พบอาการไม่พึงประสงค์นี้จากการใช้ยาเพื่อการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19<sup>(15)</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ของ Darunavir (DRV) ที่พบได้บ่อย เช่น ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และระคายเคืองกระเพาะอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีผลเพิ่มระดับ AST และ ALT แนะนำให้มีการติดตามค่าการทำงานของตับ ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QTc prolongation เช่น azithromycin, chloroquine หรือ hydroxychloroquine เป็นต้น<sup>(25)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

Ritonavir มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ CYP450 ชนิด 3A4 ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นและคงอยู่ของระดับยา LPV และ DRV ในเลือด ระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP450 โดยเฉพาะชนิด 3A4 เนื่องจากทั้ง LPV, DRV และ ritonavir มีการเปลี่ยนสภาพผ่านทาง CYP3A4 และ ritonavir ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 อย่างแรง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดของยาที่ใช้ร่วมกันสูงขึ้นจนอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ เช่น ยาในกลุ่ม statin (simvastatin), amiodarone, ยาในกลุ่ม ergot derivatives, ยาในกลุ่ม macrolide (clarithromycin), tacrolimus, ยาในกลุ่ม azole (voriconazole) หรือ rifampicin ที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducer อย่างแรงการใช้ยาร่วมกันจะทำให้ระดับยา LPV/r ในเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 75 อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ทางการรักษาและเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสตามมาได้<sup>(15, 25, 26)</sup>

### คำแนะนำในการบริหารยา

การบริหารยา LPV/r สามารถทำได้ง่ายเนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ทั้งในสภาวะท้องว่างหรือพร้อมการรับประทานอาหาร สำหรับข้อมูลการบด แบ่ง เคี้ยวหรือตัดเม็ดยาก่อนข้างจำกัด แนะนำการรับประทานยาทั้งเม็ด สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้ แนะนำการใช้ยารูปแบบรับประทานชนิดน้ำแทน ยารูปแบบดังกล่าวจะมีการดูดซึมยาเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทาน ยาพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง เนื่องจากรูปแบบยาน้ำมีส่วนผสมของเอทานอลร้อยละ 42.4 จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาร่วมกับ NG tube ที่ผลิตจาก polyurethane<sup>(8, 25)</sup> การบริหารยาไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ เนื่องจากยามีการเปลี่ยนสภาพที่ตับจึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติเพราะอาจมีระดับยาที่สูงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้<sup>(25)</sup>

การบริหารยา DRV แนะนำรับประทานร่วมกับอาหารเนื่องจากอาหารเพิ่มการดูดซึมยาประมาณร้อยละ 30-40 สามารถหัก บดและแบ่งเม็ดยาได้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้ทั้งเม็ด ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับผิดปกติ อย่างไรก็ตามเนื่องจากทั้งยา DRV และ ritonavir มีการเปลี่ยนสภาพที่ตับจึงไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติอย่างรุนแรง<sup>(25-27)</sup>



## Ribavirin<sup>(8)</sup>

Ribavirin เป็น guanine analogue ออกฤทธิ์ยับยั้ง RNA-dependent RNA polymerase ถูกนำมาใช้ในการติดเชื้อ COVID-19 เนื่องจากมีฤทธิ์ต่อ new coronavirus แต่ต้องใช้ยาในขนาดสูง (1.2-2.4 กรัม รับประทาน ทุก 8 ชั่วโมง) และต้องใช้ร่วมกับยาอื่น มีข้อมูลการให้ยารูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำแต่ไม่พบประโยชน์ของการใช้ยาในรูปแบบสูดพ่น จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ ribavirin ต่อ SARS ของ 26 จาก 30 การศึกษา มี 4 การศึกษาที่พบการเกิดพิษต่อระบบโลหิตและพิษต่อดับ สำหรับการให้ยา Ribavirin ในการรักษา MERS มักใช้ร่วมกับ interferon แต่ไม่พบว่ามีประสิทธิผลด้านคลินิกและการกำจัดไวรัส ข้อมูลทางคลินิกของยา ribavirin ต่อ SARS-CoV-2 มีจำกัดจึงต้องเทียบเคียงกับข้อมูลใน new coronavirus ชนิดอื่น อาการข้างเคียงของยา ribavirin ขนาดสูงในการศึกษาเพื่อรักษา SARS ได้แก่ hemolytic anemia (ร้อยละ 60) เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 75) นอกจากนี้ Ribavirin ยังทำให้เกิดทาร์กรูปได้ จากข้อมูลทั้งหมดแล้วประสิทธิผลของยา ribavirin ต่อ new coronavirus ยังไม่สามารถสรุปได้และพบอาการข้างเคียงดังกล่าวจึงเป็นข้อจำกัดในการใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อ COVID-19

## Interferon- $\beta$ <sup>(8)</sup>

Interferon- $\beta$  พบว่าสามารถใช้ในการรักษา MERS แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการให้ยานี้ร่วมกับ ribavirin หรือ LPV/r หากเริ่มการรักษาช้าจะมีผลต่อประสิทธิผลในการรักษา เนื่องจากข้อมูลการศึกษา *in vitro* ในสัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกมีความขัดแย้งกัน ยังไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19

## Remdesivir<sup>(8)</sup>

Remdesivir เป็น monophosphate prodrug โดยจะถูกเมแทบอลิซึมกลายเป็น C-adenosine nucleoside triphosphate ที่เป็นตัวออกฤทธิ์ ยานี้ถูกค้นพบจากการค้นหาที่มีฤทธิ์ต่อ RNA virus เช่น ไวรัสหวัด Coronavirus และ Flaviviridae ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำในช่วงที่มีการระบาดของอีโบล่าไวรัส (Ebola virus) Remdesivir ถูกนำมาพิจารณาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อ COVID-19 เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างและมี EC<sub>50</sub> ต่อ new coronavirus ที่ต่ำ โดย EC<sub>50</sub> และ EC<sub>90</sub> สำหรับ SAR-CoV-2 มีค่า 0.77 ไมโครโมล และ 1.76 ไมโครโมล ตามลำดับ รูปแบบยาที่ใช้เป็นรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแนะนำการใช้ยาในขนาดถาโถม 200 มิลลิกรัม ตามด้วยยาในขนาดพุง 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง<sup>(28, 29)</sup>

การศึกษาแบบจำลองโดยใช้ปอดของหนูที่ติดเชื้อ MERS-CoV พบว่า remdesivir ลดปริมาณเชื้อไวรัสที่ปอดได้มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ

รูปแบบยาที่ใช้เป็นรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ แนะนำการใช้ยาในขนาดถาโถม 200 มิลลิกรัม ตามด้วยยาในขนาดพุง 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง<sup>(28, 29)</sup> ขณะนี้ยังมีการศึกษากำลังดำเนินอยู่หลายการศึกษา remdesivir ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

### ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะอาหารและลำไส้เคลื่อนตัวลดลง พบการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับภายหลังเริ่มยา remdesivir 1-5 วัน แนะนำการติดตามค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา หากผู้ป่วยมีค่า ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ไม่แนะนำให้ใช้ยา remdesivir<sup>(8, 15)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

ในช่วงขนาดยา 3 - 225 มิลลิกรัม remdesivir มีเภสัชจลนศาสตร์ที่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงและมีค่าครึ่งชีวิตในเซลล์นาน 35 ชั่วโมง

### คำแนะนำการบริหารยา

แนะนำบริหารยาทางหลอดเลือดดำมากกว่า 30 นาที เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา เช่น ความดันโลหิตต่ำ ไม่แนะนำให้ให้ยา remdesivir ร่วมกับยาอื่นหรืออาหารทางการแพทย์ใน IV line เดียวกันเนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลด้านความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา<sup>(15)</sup>

ข้อมูลการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติค่อนข้างจำกัด ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่แนะนำให้ใช้ยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีค่า glomerular filtration rate; GFR < 30 มิลลิลิตรต่อนาที<sup>(8, 15)</sup>

## Favipiravir<sup>(8)</sup>

Favipiravir เป็น prodrug ของ nucleoside analog คือ favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate ออกฤทธิ์ยับยั้ง RNA-dependent RNA polymerase Favipiravir เป็นยาที่ถูกรับรองในประเทศญี่ปุ่นใช้ใน การรักษาโรคติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรงในปี พ.ศ. 2557 ข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาในโรคไข้หวัดใหญ่และโรคติดเชื้ออีโบล่า EC<sub>50</sub> ต่อ SARS-CoV-2 เท่ากับ 61.88 ไมโครโมล/ลิตร ใน Vero E6 cells

การศึกษาทดลองแบบสุ่มกลุ่มเปรียบเทียบการใช้ยา Umifenovir (120 คน) และ Favipiravir (120 คน) ผลการศึกษาพบว่าอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น ณ วันที่ 7 ของการรักษาโดยพบนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง (ร้อยละ 71.4 Favipiravir และ ร้อยละ 55.9 Umifenovir,  $P = .019$ ) แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก ขนาดยาที่แนะนำคือ 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในวันแรก ตามด้วย 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

### ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ hyperuricemia โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir ร่วมกับ pyrazinamide เนื่องจากมีการดูดซึม uric acid กลับเพิ่มขึ้นที่ท่อหน่วยไต แนะนำการติดตามระดับ uric acid โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้ เช่น ท้องเสีย ตับอักเสบและการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil<sup>(8, 30)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

Favipiravir มีการเปลี่ยนสภาพที่ตับส่วนใหญ่ผ่านทางเอนไซม์ aldehyde oxidase (AO) ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh class C เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับยาในเลือดและยาบางส่วนเปลี่ยนสภาพผ่านทางเอนไซม์

xanthine oxidase(XO) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสภาพโดยผ่าน CYP450 แต่มีความสามารถในการยับยั้ง CYP2C8 และ AO จึงต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา<sup>(8, 30)</sup> เช่น

- Theophylline สามารถยับยั้ง XO ได้ ส่งผลให้ระดับยา favipiravir ในเลือดสูงขึ้นเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา
- Repaglinide (CYP2C8 substrate) เมื่อใช้ร่วมกับ favipiravir (CYP2C8 inhibitor) จะทำให้ระดับยา repaglinide เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้
- การใช้ร่วมกับยา paracetamol ทำให้ระดับยา paracetamol เพิ่มขึ้น แนะนำขนาดยา paracetamol ไม่เกิน 3 กรัมต่อวัน

### คำแนะนำการบริหารยา

Favipiravir สามารถรับประทานได้ทั้งในสภาวะท้องว่างหรือพร้อมอาหาร เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้ แนะนำการบดเม็ดยาให้ละเอียดและสามารถบดผสมน้ำผลไม้ได้<sup>(3,4)</sup>

## Tocilizumab<sup>(8)</sup>

Tocilizumab เป็น monoclonal antibody ต่อตัวรับ IL-6 ซึ่งเป็น cytokine ที่สำคัญ เดิมเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะตอยและภาวะ cytokine released syndrome ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ COVID-19 แบบรุนแรงเนื้อปอดจะมีการถูกทำลายหรือบาดเจ็บจากการหลั่งของ cytokine โดยเฉพาะ IL-6 จึงมีการนำ tocilizumab มาใช้กับผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง<sup>(31, 32)</sup> ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบผู้ป่วย 21 คนที่ได้รับ tocilizumab 400 mg มีอาการทางคลินิกได้แก่ การทำงานของระบบทางเดินหายใจ อาการโดยรวมดีขึ้น ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ร้อยละ 91

ขนาดยาที่แนะนำในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 คือ 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัม หากผู้ป่วยยังมีไข้ภายหลังได้รับยาขนาดแรก สามารถให้ยาครั้งที่ 2 ได้โดยห่างจากครั้งแรกมากกว่า 8-12 ชั่วโมงขึ้นไป<sup>(8, 15)</sup>

### ความปลอดภัย

เนื่องจาก tocilizumab มีผลรบกวนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงอาจเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจาก เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา หรือไวรัสได้ สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา tocilizumab แนะนำให้มีการตรวจหรือคัดกรองการติดเชื้อวัณโรค ระยะแฝง (latent tuberculosis) และการติดเชื้อวัณโรคระยะแสดงอาการ (active tuberculosis) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่ควรระวัง เช่น ผนังกระเพาะอาหารทะลุหรือฉีกขาด (gastro-intestinal perforation) ซึ่งมีรายงานในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคถุงผนังลำไส้อักเสบ (diverticulitis) หรือปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลัน (anaphylaxis) พบได้ร้อยละ 0.1<sup>(8, 15)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

ควรระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา tocilizumab และยาที่ได้รับร่วมกันเนื่องจากพบการศึกษาในหลอดทดลองว่า tocilizumab มีความสามารถในการเพิ่มการทำงานของ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 ได้ อาจทำให้ยาที่ได้รับร่วมกันมีระดับยาในเลือดต่ำ ควรปรึกษาเภสัชกรเพื่อตรวจสอบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อมีการสั่งใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่น<sup>(8, 15)</sup>

## คำแนะนำการบริหารยา

รูปแบบยาเป็นยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ แนะนำการบริหารยามากกว่า 60 นาที เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา เช่น หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะและผื่น เป็นต้นไม่แนะนำให้มีการบริหารยา tocilizumab ร่วมกับยาชนิดอื่นใน IV line เดียวกันเนื่องจากข้อจำกัดทางด้านความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา<sup>(15)</sup>

การบริหารยาไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีเกร็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร<sup>(8)</sup> รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับเพิ่มมากกว่า 3-5 เท่าของค่าปกติ<sup>(15)</sup>

## Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ Angiotensin II receptor blockers ARBs<sup>(7, 8)</sup>

SARS-CoV-2 ใช้ตัวรับ ACE2 ในการเข้าสู่เซลล์โฮสต์ การติดเชื้อไวรัสนี้ทำให้ลดการแสดง ACE2 บนผิว alveolar epithelial cells (down regulation) ทำให้สูญเสียการทำงานของ renin-angiotensin system (RAS) ส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิต ความสมดุลของน้ำและเกลือแร่รวมถึงเพิ่มการอักเสบและการรั่วของหลอดเลือดในทางเดินหายใจ

ดังนั้นยากลุ่ม ACEIs และ ARBs อาจมีผลช่วยรักษาการติดเชื้อ COVID-19 จากการที่ยับยั้ง ACE2 receptor หรืออาการของผู้ป่วยอาจแย่ลงเนื่องจากยาทำให้เกิดการ upregulate ตัวรับ ACE2 ส่งผลให้ไวรัสเข้าเซลล์มากขึ้น อย่างไรก็ตามยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม แนวทางการปฏิบัติในปัจจุบันแนะนำให้ผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs อยู่เดิมสามารถรับประทานต่อไป

## ข้อแนะนำการใช้ยาในโรคติดเชื้อ COVID-19 ในกลุ่มประชากรพิเศษ

โรคติดเชื้อ COVID-19 ในแต่ละกลุ่มประชากรมีความแตกต่างกันเนื่องจากความรุนแรง, อัตราการเสียชีวิต, รูปแบบการรักษาและข้อจำกัดในการรักษา ดังนั้นเภสัชกรจะต้องทราบพยาธิสภาพของโรคและการดูแลผู้ป่วยกลุ่มประชากรพิเศษแต่ละกลุ่ม ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยเด็ก, สตรีตั้งครรภ์ และผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

### ระบาดวิทยา ความรุนแรงของโรค และการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยาในประเทศจีนและสหรัฐอเมริกานั้นได้ให้ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คืออาการแสดงของเด็กจะรุนแรงน้อยกว่าผู้ใหญ่<sup>(33-36)</sup> ข้อมูลจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค ประเทศสหรัฐอเมริกา (The Centers for Disease Control and Prevention; CDC-US) พบว่าร้อยละ 1.7 ของจำนวนผู้ติดเชื้อทั้งหมดเป็นผู้ป่วยเด็ก และในจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมดที่อายุต่ำกว่า 18 ปี มีอาการไข้ ไอ หายใจหอบเหนื่อยอยู่ร้อยละ 73 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 93 ในผู้ใหญ่อายุระหว่าง 18-64 ปี<sup>(33)</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Ludvigsson และคณะ พบผู้ติดเชื้อกลุ่มเด็กอยู่เพียงร้อยละ 1-5<sup>(37)</sup> อาจอธิบายได้จากการที่เด็กมีโรคร่วม เช่น โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคระบบทางเดินหายใจน้อยกว่าผู้ใหญ่<sup>(38)</sup> รวมไปถึงการมีจำนวน ACE2 receptor น้อยกว่า ทำให้เกิดการหลั่ง



ในสัตว์ทดลองพบว่ายาามีผลทำให้เกิดลิวคีโตซิสของตัวอ่อนสัตว์ทดลอง และยังสามารถผ่านรกและถูกขับออกทางน้ำนมได้<sup>(30)</sup> สำหรับยาอื่น ๆ สามารถใช้ตามขนาดยาที่แนะนำเหมือนประชากรปกติได้

## ความรุนแรงของโรค การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีโรคร่วมภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

การศึกษาของ Wu YH และคณะ ทำการทดลองแบบ *In Vivo* เพื่อศึกษาผลของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ต่อการติดเชื้อ COVID-19 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเซลล์ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่าเซลล์ปกติ<sup>(47)</sup> โดยยา chloroquine และ hydroxychloroquine มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน ดังนั้นควรใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยความระมัดระวัง ตามคำแนะนำของสมาคม Thalassemia and Hemoglobin disorders Italian Society (SITE) ระบุว่าหากสถาบันใดที่ไม่สามารถวิเคราะห์หาภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ของผู้ป่วยได้ ให้สังเกตอาการทางคลินิกของผู้ป่วย โดยจะมีค่าฮีโมโกลบินที่ลดลง 1.5-2 กรัม/เดซิลิตร หลังเริ่มการรักษา 3-5 วันและปัสสาวะสีเข้ม หากเกิดภาวะดังกล่าว ควรเริ่มหยุดยา chloroquine และ hydroxychloroquine และค่าเลือดจะกลับมาเป็นปกติโดยที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือดเสริม<sup>(48)</sup> การศึกษาของ MOHAMMAD และคณะ ในผู้ป่วยที่ใช้ยา hydroxychloroquine จำนวน 275 คน พบผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จำนวน 11 คน ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD<sup>(49)</sup> จากข้อมูลดังกล่าว อาจยังไม่ได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา hydroxychloroquine ต้องได้รับการตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ทุกราย

## บทสรุป

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ถือเป็นหนึ่งในกระบวนการสำคัญ ที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างเหมาะสมในแง่ของการใช้ยา เนื่องจากโรคนี้ต้องใช้อย่างหลากหลายกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน การใช้ยาหลายขนานเช่นนี้จึงอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชกรจึงเป็นบุคคลสำคัญที่จะช่วยลดและป้องกันปัญหาเหล่านี้ได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษา ณ ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา เพราะมีงานวิจัยที่ออกมารับรองประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชนิดต่างๆ มากขึ้น เภสัชกรจึงควรติดตามการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลแนวทางการรักษาในอนาคตอย่างใกล้ชิด เพื่อเตรียมตัวและวางแผนงานบริหารทางเภสัชกรรมให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105948.
2. พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558, (2558).
3. Pharmacists ASoHS. ASHP Statement on Pharmaceutical Care. 2020 Apr 5 [Internet] . 2020. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/statements/pharmaceutical-care.ashx>.
4. Gross AE, MacDougall C. Roles of the clinical pharmacist during the COVID-19 pandemic. *JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY*. 2020;3(3):564-6.
5. Zheng SQ, Yang L, Zhou PX, Li HB, Liu F, Zhao RS. Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: A China perspective. *Res Social Adm Pharm*. 2020.
6. Bhat S, Kehasse A. Additional clinical pharmacists roles during COVID-19. *JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY*.n/a(n/a).
7. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020.
9. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.02.26.20028191.
10. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *Journal of Medical Virology*. 2020;n/a(n/a).
11. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3-8.
12. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-3.
13. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:104787.
14. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์ และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 8 เมษายน พ.ศ. 2563 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 21]. Available from: [http://covid19.dms.go.th/backend///Content/Content\\_File/Bandner\\_\(Big\)/Attach/25630408140656PM\\_CPG%20COVID%208%20apr%20%20revise%20@11.45%20AM.pdf](http://covid19.dms.go.th/backend///Content/Content_File/Bandner_(Big)/Attach/25630408140656PM_CPG%20COVID%208%20apr%20%20revise%20@11.45%20AM.pdf).
15. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;n/a(n/a).
16. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3.
17. Gautret P, Lagier J-C, 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:105949.

18. Chen J LD, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020(March 6, 2020).
19. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
20. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1904-13.
21. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):222.
22. Vastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *Jama*. 2003;290(13):1695-6.
23. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
24. 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.
25. Lexicomp Online. Wolter Kluwer Clinical Drug information: Inc. (Lexi-Drug); Apr 20, 2020].
26. Adolescents PoAGfAa. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2020.
27. Society EAC. EACS Guideline Version 10.0 2019.
28. University CM, Sciences CAoM. A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID- 19. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252664>; 2020.
29. University CM. A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257656>; 2020.
30. Avigan 200 mg [Internet]. 2017. Available from: [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_MI-aKnlwstzwv](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv).
31. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020:202005615.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
33. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020 [Internet]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
34. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID- 19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020:e20200702.
35. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
36. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *Jama*. 2020;323(13):1313-4.
37. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID- 19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020.
38. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019. *medRxiv*. 2020:2020.03.19.20027078.
39. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatric Research*. 2020.



40. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6).
41. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. *The Lancet.* 2015;385(9968):603-4.
42. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020:1-6.
43. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020:100118.
44. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama.* 2020.
45. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-15.
46. COVID-19 frequently asked questions for obstetricians-gynecologists, obstetrics [Internet]. 2020 [cited April 2, 2020]. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>.
47. Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, Ho HY, Shih SR, Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *J Infect Dis.* 2008;197(6):812-6.
48. (SITE) TaHdS. Use of hydroxy-chloroquine in the treatment of SARS-CoV2 and G6PD infection 2020 [Available from: [http://site-italia.org/2020/covid-19\\_idrossiclorochina.php](http://site-italia.org/2020/covid-19_idrossiclorochina.php)].
49. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):481-5.