

หลักฐานเชิงประจักษ์การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

อ.ภญ. วิภาวี รอดจันทร์¹

ดร.ภก. อภิโชติ โช้เงิน²

^{1,2}คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-002-05-2563

วันที่รับรอง: 25 พฤษภาคม 2563

วันที่หมดอายุ: 24 พฤษภาคม 2564

จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจและอธิบายโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19
2. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจและอธิบายยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับการใช้รักษา COVID-19

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสชื่อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹ ได้เริ่มมีการรายงานแพร่ระบาดตั้งแต่ช่วงปลายปี 2562 จากเมืองอู่ฮั่น (Wuhan)² จนกระทั่งเดือนมีนาคม 2563 องค์การอนามัยโลกได้มีการประกาศให้ COVID-19 อยู่ในภาวะ pandemic เนื่องจากมีรายงานจำนวนผู้ป่วยที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและแพร่กระจายไปหลายประเทศ³ บทความนี้จะอธิบายเกี่ยวกับลักษณะของเชื้อไวรัส อาการของโรค และหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับยาที่มีการศึกษาในมนุษย์

ลักษณะของเชื้อไวรัส COVID-19

coronavirus มักจะก่อโรคเฉพาะทางเดินหายใจส่วนบน⁴ แต่มี 3 ชนิดที่สามารถ replicate ในทางเดินหายใจส่วนล่าง ก่อให้เกิดปอดอักเสบและถึงขั้นเสียชีวิตได้ ได้แก่ เชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) และ SARS-CoV-2 ที่เป็นสาเหตุของ COVID-19¹ SARS-CoV-2 เป็น β -coronavirus (CoV) ซึ่ง coronavirus แบ่งออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่ α -/ β -/ γ -/ δ -CoV โดย α - and β -CoV ก่อโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ส่วน γ - and δ -CoV ก่อโรคในนก⁵ COVID-19 สามารถติดต่อจากคนสู่คนได้ทาง respiratory droplets (droplet particles มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง >5 - 10 ไมครอน) และ contact routes เป็นหลัก โดย droplet transmission เกิดขึ้นเมื่อมีการ close contact (ในระยะ 1 เมตร) กับผู้ป่วยที่มีอาการทางเดินหายใจ เช่น ไอ จาม เมื่อ droplet ที่มีเชื้อไปสัมผัสกับเยื่อในช่องปาก จมูก หรือตา จะมีโอกาสแพร่เชื้อถึงบุคคลอื่นได้ หรือแม้แต่การติดผ่านของใช้ของผู้ติดเชื้อ สำหรับ airborne transmission (droplet nuclei ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง ≤ 5 ไมครอน) ซึ่งในกรณีนี้อนุภาคจะสามารถลอยในอากาศนานและไปได้ไกลกว่า 1 เมตร สามารถเกิดขึ้นได้ในบางสภาวะ โดยเฉพาะกระบวนการทางการแพทย์ที่มีการเกิด aerosol เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal intubation) การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) การเจาะคอ (tracheostomy) เป็นต้น⁶

SARS-CoV-2 เป็น single-stranded RNA-enveloped virus ซึ่งมี spike (S) protein small envelope (E) protein matrix (M) protein และ nucleocapsid (N) protein นอกจากนี้ยังประกอบด้วย accessory proteins ซึ่งมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันผู้ติดเชื้อ โดยขั้นแรก ส่วนของ S protein จะจับกับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) บริเวณทางเดินหายใจเป็นหลัก ประกอบด้วย airway epithelial cells, alveolar epithelial cells, vascular endothelial cells และ macrophages ในปอด เกิดภาวะ membrane fusion และ endocytosis genome ของเชื้อจะถูกปล่อยออกมาใน cytoplasm จากนั้น uncoated RNA จะแปลรหัส (translate) polyprotein และสร้างเป็น replication-transcription complex (RTC) ใน double-membrane vesicle ต่อด้วยการ replicate และสังเคราะห์ subgenomic RNAs ที่ทำหน้าที่ encode โปรตีนต่าง ๆ ผ่าน RNA-dependent RNA polymerase เมื่อโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของเชื้อมีการสร้างเสร็จสมบูรณ์และประกอบ (assembly) เป็นเชื้อใหม่ virion-containing vesicles จะติดกับ plasma membrane เพื่อเกิดภาวะ exocytosis และติด host cell ใหม่ต่อไป^{5,7}

อาการแสดง

อาการของผู้ป่วย COVID-19 จะมีตั้งแต่อาการทั่วไปที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้ ไอ (อาการไออาจมีเสมหะบ้าง แต่พบได้น้อย) อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ บางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง ในรายที่อาการรุนแรง อาจพบภาวะปอดอักเสบ ซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบหายใจ เช่น acute respiratory distress syndrome เป็นต้น⁸⁻¹⁰ อย่างไรก็ตาม ในระยะหลังของการรายงานอาการผู้ติดเชื้อ COVID-19 มีอาการที่น่าสนใจเพิ่มขึ้น คือ การสูญเสียการรับกลิ่น (anosmia) และอาจมีการสูญเสียการรับรส (dysgeusia) ร่วมด้วย เป็นผลจากการมีการติดเชื้อบริเวณ olfactory system¹¹ ระยะพักตัวมีการรายงานที่หลากหลาย มักอยู่ในช่วง 2 ถึง 14 วัน¹²⁻¹⁴ มีงานวิจัยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับยืนยันว่าเป็น COVID-19 นอกเมืองอู่ฮั่น 181 รายว่ามีระยะพักตัวเฉลี่ย 5.1 วัน และร้อยละ 97.5 ปรากฏอาการหลังได้รับเชื้อภายใน 11.5 วัน¹⁵ แม้ภายหลังจะมีรายงานว่าพบระยะพักตัวเกินกว่า 20 วันในบางราย¹⁶ ทางองค์การอนามัยโลกได้ให้ความเห็นว่าเป็นการได้รับเชื้อซ้ำ (double exposure) มากกว่าเป็นระยะพักตัวที่นาน ดังนั้นจึงยังไม่เปลี่ยนข้อแนะนำในเรื่องระยะเวลาพักตัว (องค์การอนามัยโลกให้ความเห็นที่ 2 ถึง 10 วัน¹²)¹⁷ ปัจจุบันกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขแห่งประเทศไทย ได้จัดทำแบบคัดกรองตนเองให้กับประชาชนทั่วไปสังเกตอาการตนเอง ประกอบกับการเดินทางมาจากประเทศกลุ่มเสี่ยงหรือในพื้นที่ที่มีการระบาดของ COVID-19 ภายใน 14 วันก่อนมีอาการ¹⁸ สามารถดูข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ <https://covid19.dms.go.th/>

การรักษาโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19

ปัจจุบัน คำแนะนำการใช้ยาสำหรับแต่ละกลุ่มอาการอิงตามหลักฐานวิชาการที่มีในปัจจุบัน Infectious Diseases Society of America (IDSA) (ข้อมูลปรับปรุงล่าสุดวันที่ 21 เมษายน 2563) กล่าวถึงการใช้ยาสำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัส COVID-19 เช่น hydroxychloroquine/chloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir และ tocilizumab เป็นต้น¹⁹ ส่วนแนวทางเวชปฏิบัติของไทย โดยกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุง วันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2563) ได้จำแนกผู้ป่วยเป็น 4 ประเภท ได้แก่²⁰

1. Confirmed case ไม่มีอาการ (asymptomatic)
2. Confirmed case with mild symptoms and no risk factors (ภาพถ่ายรังสีปอดปกติ ที่ไม่มีภาวะเสี่ยง/โรคร่วมสำคัญ)

3. Confirmed case with mild symptoms and risk factors (ภาพถ่ายรังสีปอดปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยง/โรคร่วมสำคัญ ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) รวมโรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ, โรคไตเรื้อรัง (CKD), โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมโรคหัวใจแต่กำเนิด, โรคหลอดเลือดสมอง, เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้, ภาวะอ้วน (BMI \geq 35 กก./ตร.ม.), ตับแข็ง, ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ และ lymphocyte น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม.

4. Confirmed case with pneumonia หรือ ถ้าเอกซเรย์ปอดปกติ แต่มีอาการ หรืออาการแสดง เข้าได้กับ pneumonia และ SpO₂ ที่ room air น้อยกว่า 95%

ยาที่เลือกใช้ มีความแตกต่างตามประเภทของผู้ป่วย โดยยาที่กล่าวถึงได้แก่ chloroquine hydroxychloroquine, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, azithromycin และ favipiravir ข้อมูลทางวิชาการของยาต่าง ๆ มีดังนี้

chloroquine/ hydroxychloroquine

chloroquine เป็นยาทางเลือกหลักในการรักษาและป้องกันมาลาเรีย มีฤทธิ์ในการรักษา autoimmune diseases นอกจากนั้นยังพบว่ามีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส chloroquine มีฤทธิ์ต้าน RNA viruses ได้แก่ rabies virus, poliovirus, HIV, hepatitis A virus, hepatitis C, influenza A และ B viruses, influenza A H5N1 virus , Chikungunya virus, Dengue virus, Zika virus, Lassa virus , Hendra และ Nipah viruses, Crimean–Congo hemorrhagic fever virus และ Ebola virus และยังมีฤทธิ์ต่อ DNA viruses เช่น hepatitis B virus และ herpes simplex virus เป็นต้น ตัวอย่างเชื้อกลุ่ม coronavirus ที่ chloroquine เคยมีรายงานว่า มีฤทธิ์ต้าน เช่น SARS-CoV-1 กลไกที่คาดว่า chloroquine มีฤทธิ์ต้านไวรัส คือยับยั้งกระบวนการ glycosylation ของ virus cell surface receptor ซึ่งก็คือ ACE2 และการเพิ่ม endosomal pH สามารถยับยั้งการเกิด cell/virus fusion อีกด้วย²¹⁻²³ ผลจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยา chloroquine มีค่า half-maximal effective concentration (EC50) เท่ากับ 1.13 μ M²³

Gao และคณะ รายงานการใช้ยา chloroquine ในผู้ป่วย COVID-19 กว่า 100 รายว่าให้ผลการรักษาที่ดีคือ ลดการเป็นปอดอักเสบ ทำให้ผลภาพถ่ายรังสีปอดดีขึ้น ผลตรวจไวรัสกลับเป็นลบ และระยะเวลาในการเจ็บป่วยสั้นลง อย่างไรก็ตาม เอกสารที่เผยแพร่ดังกล่าวเป็นเพียงจดหมายถึงบรรณาธิการเท่านั้น (letter to editor)²⁴ ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systemic review) ของ Cortegiani และคณะ โดยรวบรวมข้อมูลจาก 6 บทความและงานวิจัยทางคลินิกจำนวน 23 การศึกษาในประเทศจีน พบว่ายา chloroquine ให้ประสิทธิผลที่ดีในการรักษา COVID-19 อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่นำมารวบรวมยังเป็น ongoing trial และมีข้อจำกัดในด้านของความแตกต่างของวิธีวิจัยและขนาดยาที่ใช้²⁵ ในช่วงเดือนมีนาคม 2563 Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment ได้มีคำแนะนำการใช้ chloroquine ในข้อบ่งใช้ของยาด้านไวรัส โดยในผู้ป่วยผู้ใหญ่หรือน้ำหนักเกิน 50 กิโลกรัมให้ใช้ครั้งละ 500 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน ส่วนผู้ป่วยเด็กหรือน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัมให้ใช้ครั้งละ 500 mg วันละ 2 ครั้งในวันที่ 1 และ 2 และลดเหลือวันละ 1 ครั้งจนครบการรักษา 7 วัน²⁶ Borba และคณะ ทำการศึกษาในรูปแบบ double-blind randomized phase 2b study ในบราซิล เพื่อประเมินความแตกต่างระหว่างการใช้ chloroquine ขนาดยาสูง (600 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน) และขนาดยาดำ (450 mg วันละ 2 ครั้งในวันที่ 1 และลดเหลือวันละ 1 ครั้งจนครบการรักษา 5 วัน) ในกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการหนัก โดยยาที่ใช้ร่วมด้วยได้แก่ azithromycin ceftriaxone และ oseltamivir (ในบางรายที่มีการสงสัยว่าติดเชื้อ influenza ร่วมด้วย) ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาขนาดสูงไม่สามารถดำเนินการวิจัยจนจบได้เนื่องจากพบอาการ

ข้างเคียงด้านหัวใจ ได้แก่ QTc prolongation และ ventricular tachycardia นอกจากนี้ยังพบอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำอย่างชัดเจน โดยพบอัตราการเสียชีวิต ณ วันที่ 13 ของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงและยาขนาดต่ำร้อยละ 39 และ 15 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ chloroquine ขนาดยาสูงมักมีประวัติด้านโรคหัวใจอยู่ก่อน อายุมาก ประกอบกับยาที่ใช้ร่วมมีผลต่อการทำงานของหัวใจ ซึ่งอาจเป็นเหตุให้พบอาการข้างเคียงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำ การศึกษานี้ดำเนินการโดยใช้ยาขนาดต่ำ ผลจากการศึกษาพบว่าการใช้ chloroquine ไม่สามารถช่วยลดจำนวนไวรัสได้ แม้จะใช้ร่วมกับ azithromycin และไม่แนะนำการใช้ chloroquine ในกลุ่มผู้ป่วยหนัก โดยเฉพาะการให้ร่วมกับยา azithromycin และ oseltamivir อย่างไรก็ตาม ผลจากงานวิจัยนี้อาจไม่สามารถนำมาคาดการณ์ผลได้หากใช้ยาขนาดเดียวกันในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยหนัก²⁷

hydroxychloroquine (HCQ) พัฒนามาจาก chloroquine โดยการเติมกลุ่ม hydroxyl ลงในโครงสร้าง chloroquine และรายงานความเป็นพิษน้อยกว่า chloroquine²⁸ มีการทดลองในหลอดทดลองต่อ SARS-CoV-2-infected Vero cells พบว่า HCQ มีความสามารถต้านไวรัสมากกว่า chloroquine โดยการพบ EC50 เท่ากับ 0.72 μM ในขณะที่ chloroquine พบ EC50 เท่ากับ 5.47 μM ²⁹ Jun และคณะ ทำการศึกษา pilot study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยา HCQ ขนาด 400 mg ต่อวันเป็นเวลา 5 วันร่วมกับ conventional treatment เทียบกับการได้รับ conventional treatment เพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีผล PCR กลับมาเป็นลบจากการทำ pharyngeal swabs ในวันที่ 7 ไม่แตกต่างกัน และทุกคนมีอาการที่ดีขึ้นหลังการติดตามอาการ โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ interferon และบางรายได้รับ umifenovir หรือ lopinavir/ritonavir ร่วมด้วย³⁰ ในการศึกษาของ Chen และคณะ เป็นการศึกษาแบบ randomized, parallel-group study ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และจัดทำขึ้นในประเทศจีน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการใช้ HCQ 200 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วันเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ได้แก่ การให้ออกซิเจน ยาต้านไวรัส ยาต้านแบคทีเรีย immunoglobulin และอาจใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมด้วย) ผลของการศึกษาในด้านของ time to clinical recovery (TTCR) โดยพิจารณาจากอาการไข้และไอ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา HCQ มีอาการไอและใช้เตียงโดยใช้เวลาในการรักษาน้อยกว่าอีกกลุ่ม และคนไข้บางส่วนในกลุ่มควบคุมมีอาการแยลงระหว่างการรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอาการหนัก³¹

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยา HCQ ร่วมกับ azithromycin ขณะนี้มีจำนวนทั้งหมด 4 การศึกษา Gautret และคณะทำการศึกษาในรูปแบบ open-label, nonrandomized ในประเทศฝรั่งเศส พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา HCQ ร่วมกับ azithromycin ตรวจไม่พบเชื้อโดยวิธี PCR เมื่อได้รับการรักษาระยะเวลา 6 วัน ร้อยละ 100 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา HCQ เพียงอย่างเดียวให้ผลร้อยละ 57 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในด้านของจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่มีจำนวนน้อย และกลุ่มที่ได้รับยา HCQ ร่วมกับ azithromycin มีเพียง 6 ราย รวมทั้งยังไม่กล่าวถึงการดำเนินไปของตัวโรคและผลรักษาทางคลินิกที่แน่ชัด³² การศึกษาของ Molina และคณะ ทำการศึกษา ณ ประเทศฝรั่งเศสเช่นเดียวกัน เป็นการศึกษาแบบ open-label, uncontrolled study ในผู้ป่วย 11 รายที่ได้รับยา HCQ 600 mg ต่อวันเป็นเวลา 10 วัน ร่วมกับ azithromycin 500 mg ในวันแรกตามด้วย 250 mg ต่อวัน จนครบ 5 วัน พบว่ายังพบเชื้อจากตัวอย่าง nasopharyngeal หลังได้รับการรักษาระยะเวลา 5-6 วัน และระหว่างการรักษายังมีผู้ป่วย 1 รายหยุดการรักษาด้วยสูตรนี้ในวันที่ 4 เนื่องจากพบ prolonged QT interval³³ การศึกษาของ Gautret และคณะ ในรูปแบบ uncontrolled, retrospective, observational study โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 80 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา HCQ 200 mg วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10 วัน ร่วมกับ azithromycin 500 mg ในวันแรก ตามด้วย 250 mg ต่อวันจนครบ 5 วัน และผู้ป่วยที่มีภาวะ

ปอดอักเสบและมีคะแนน NEWS (National Early Warning Score ซึ่งคำนวณจาก อายุ อัตราการหายใจ ความอิ่มตัว ออกซิเจน อุณหภูมิร่างกาย ความดันหัวใจช่วงบีบ อัตราชีพจร และระดับการรู้ตัว) ตั้งแต่ 5 คะแนนขึ้นไป จะได้รับยา ceftriaxone ร่วมด้วย ผลจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 81.3 สามารถออกจากหน่วยที่รักษาได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่า NEWS score ลดลงร้อยละ 93.8 ผลเชื่อเป็นลบเมื่อตรวจด้วยวิธี qPCR ในวันที่ 7 และ 8 ร้อยละ 83 และ 93 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังรายงานผลเพาะเชื้อเป็นลบร้อยละ 97.5 ในวันที่ 5 และมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยรักษาตัวในหน่วยโรคติดเชื้ออยู่ที่ 4.6 วัน หากพิจารณาลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าส่วนใหญ่มีอาการน้อยและมี 4 รายที่จัดอยู่ในกลุ่มไม่มีอาการ (asymptomatic carriers)³⁴ Magagnoli และคณะ ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา HCQ เพียงอย่างเดียว (97 ราย) ได้รับยา HCQ ร่วมกับ azithromycin (113 ราย) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานโดยที่ไม่ได้รับยา HCQ (158 ราย) พบว่าอัตราการตายจากทุกสาเหตุในกลุ่มที่ได้รับ HCQ เพียงอย่างเดียวสูงกว่ากลุ่มที่รักษาแบบมาตรฐาน แต่กลุ่มที่ได้รับยา HCQ ร่วมกับ azithromycin อัตราการตายไม่ต่างจากกลุ่มที่รักษาแบบมาตรฐาน โดยกลุ่มที่รักษาแบบมาตรฐาน กลุ่มที่ได้รับยา HCQ เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับ HCQ ร่วมกับ azithromycin มีจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 11.4, 27.8 และ 22.1 ตามลำดับ ผลลัพธ์ในด้านความเสี่ยงในการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจไม่ต่างกัน 3 กลุ่ม เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา HCQ ไม่ว่าจะได้รับร่วมกับ azithromycin หรือไม่ก็ตามมีอาการของโรคที่หนักกว่าอยู่เดิม³⁵

วันที่ 24 เมษายน 2563 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ประกาศเตือนการใช้ hydroxychloroquine และ chloroquine ในการรักษา COVID-19 เนื่องจากพบอาการข้างเคียงด้านหัวใจของผู้ป่วย COVID-19 ไม่ว่าจะเป็นการใช้ร่วมกับ azithromycin หรือไม่ก็ตาม ได้แก่ QT interval prolongation ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation จึงควรระวังการพิจารณาเลือกใช้ยา hydroxychloroquine หรือ chloroquine ไม่ว่าจะเป็นการใช้ร่วมกับ azithromycin หรือไม่ก็ตาม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและโรคไตอยู่เดิม³⁶

lopinavir/ritonavir (LPV/r)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา LPV/r ต่อเชื้อ COVID-19 ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนแต่ที่คาดการณ์ไว้คือ การยับยั้งเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like protease⁷ ยา LPV/r มีรายงานพบว่าสามารถยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV MERS-CoV และ SARS-CoV-2 หรือ COVID-19 ในหลอดทดลองได้ โดยมีค่า EC50 เท่ากับ 17.1, 8 และ 26.63 μ M ตามลำดับ^{37,38} จากข้อมูลดังกล่าว จะเห็นได้ว่ายา LPV/r สามารถยับยั้ง corona virus ได้ทั้งสามสายพันธุ์

รายงานการศึกษาการทดลองแบบสุ่ม มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของยา LPV/r ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส COVID-19 การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 99 ราย ใช้ยา LPV/r ในขนาด 400/100 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 14 วันร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน กลุ่มที่สองจำนวน 100 ราย ให้การรักษาเฉพาะการรักษาแบบมาตรฐาน โดยการรักษาแบบมาตรฐาน เช่น การให้ออกซิเจนทั้งแบบใส่ท่อช่วยหายใจหรือไม่ใส่ท่อช่วยหายใจตามความเหมาะสม การให้การรักษาบำบัดทดแทนไต หรือการรักษาด้วยเครื่อง extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) เป็นต้น ผลการศึกษาเป็นดังนี้ สำหรับผลสัมฤทธิ์หลัก คือ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นไม่ได้แตกต่างกัน [hazard ratio 1.31; 95% confidence interval (CI), 0.95 -1.80; P = 0.09] โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาดังกล่าวเท่ากับ 16 วัน เท่ากันในทั้งสองกลุ่ม สำหรับผลสัมฤทธิ์รอง ผลเป็นดังนี้ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ LPV/r ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน มีอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 19.2 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานอย่างเดียวมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 โดยมีผลต่างที่ร้อยละ 5.8 (95% CI, -17.3 - 5.7) ผลสัมฤทธิ์

ถัดไปคือระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในห้อง ICU พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ LPV/r ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานมีระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในห้อง ICU จำนวน 6 วันซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานอย่างเดียวจำนวน 11 วัน ผลต่างที่ 5 วัน (95% CI, -9 - 0) นอกจากนี้แล้ว ผลการตอบสนองต่อการรักษา ณ วันที่ 14 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ LPV/r ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน มีอัตราตอบสนองร้อยละ 45.5 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานร้อยละ 30.0 ผลต่างที่ร้อยละ 15.5 (95% CI, 2.2-28.8) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ LPV/r มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ LPV/r³⁹

ข้อควรระวังสำหรับการใช้ยา LPV/r คือ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เนื่องจาก LPV/r มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 กระตุ้นการทำงานของ P-glycoprotein (P-GP) และ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) ได้ สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง (ร้อยละ 6.1) ท้องเสีย (ร้อยละ 19.5) คลื่นไส้ (10.3) และอาเจียน (ร้อยละ 6.8) นอกจากนี้แล้วยาสามารถทำให้เกิดตับอักเสบ รวมทั้งการทำงานของหัวใจผิดปกติได้อีกด้วย⁴⁰

favipiravir

ยา favipiravir เป็น purine nucleotide การออกฤทธิ์ของยาจำเป็นต้องเปลี่ยนรูปเป็น favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate ยายับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase มีผลทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถสร้าง RNA ได้ ยา favipiravir เป็นยาที่ได้รับอนุมัติในประเทศญี่ปุ่นให้ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่^{7,41} มีการศึกษาถึงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 หรือ COVID-19 ในหลอดทดลองโดยมีค่า EC50 เท่ากับ 61.88 μ M/L²²

รายงานการศึกษาการทดลองแบบสุ่ม มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของยา favipiravir ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส COVID-19 การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 116 ราย ใช้ยา favipiravir ในขนาด 1600 mg วันละ 2 ครั้ง ในวันแรก จากนั้น วันละ 600 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน กลุ่มที่สองจำนวน 120 รายให้การรักษาด้วยยา umifenovir 200 mg วันละสามครั้ง ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน โดยการรักษาแบบมาตรฐาน เช่น การให้การรักษาอื่นด้วยยาที่จำเป็น การให้ออกซิเจนทั้งแบบใส่ท่อช่วยหายใจหรือไม่ใส่ท่อช่วยหายใจตามความเหมาะสม เป็นต้น ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาในการรักษาเป็นระยะเวลา 7 วัน ทั้งนี้ระยะเวลาการรักษาสสามารถยืดระยะเวลาได้จนถึง 10 วันตามการตัดสินใจของคณะวิจัย ผลการศึกษาเป็นดังนี้ ผลสัมฤทธิ์หลัก คือ อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น ณ วันที่ 7 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา favipiravir จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 61.2) มีอาการที่ดีขึ้น ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย umifenovir มีอาการที่ดีขึ้นจำนวน 62 ราย (ร้อยละ 51.7) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.14) ทั้งนี้การศึกษาดังกล่าวไม่มีกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก⁴²

ข้อมูลการศึกษาทดลองแบบสุ่ม สำหรับประสิทธิภาพการรักษาโรคไวรัส COVID-19 ด้วยยา favipiravir มีน้อย ดังนั้นแล้วจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

remdesivir

ยา remdesivir เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก metabolism ได้ยาที่มีโครงสร้างคล้ายกับ C-adenosine nucleoside triphosphate ยายับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase มีผลทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถสร้าง RNA ได้⁷ การศึกษาในหลอดทดลอง

พบว่า ยายับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 หรือ COVID-19 ได้ โดยมีค่า EC50 เท่ากับ 0.77 $\mu\text{M/L}$ ²²

รายงานการศึกษาการทดลองแบบสังเกต (cohort) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของยา remdesivir ในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19 ที่จำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล การศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 53 ราย ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา remdesivir ขนาด 200 mg หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรกจากนั้นรักษาด้วยขนาด 100 mg โดยระยะเวลาการรักษาเท่ากับ 10 วัน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อให้การรักษาไปแล้วผู้ป่วยจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 68) มีภาวะทางออกซิเจนที่ดีขึ้น หลังจากการรักษาผู้ป่วยจำนวน 25 ราย (ร้อยละ 47) สามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ ผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 13) เสียชีวิต⁴³

ข้อมูลการศึกษาทดลองแบบสุ่มสำหรับประสิทธิภาพการรักษาโรคไวรัส COVID-19 ด้วยยา remdesivir ยังดำเนินการศึกษาอยู่ ดังนั้นแล้วจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

tocilizumab

เป็นยาในกลุ่ม recombinant humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody กลไกการออกฤทธิ์ของยาคือ ตัวยาจะจับกับ กับ IL-6 receptor ทำให้ป้องกันการจับกันระหว่าง interleukin-6 (IL-6) กับ IL-6 receptor จากผลขั้นสุดที่ขึ้นเนื้อปอดของผู้เสียชีวิตด้วย COVID-19 พบว่า alveolar มีความเสียหายรุนแรง เช่น edema, proteinaceous exudate, pneumocyte มีการแบ่งตัวเกิดปกติ เป็นต้น ซึ่งเกิดจากภาวะ inflammatory cytokine storm จากกลไกของยาดังกล่าวข้างต้น ทำให้ไม่เกิด signal transduction ส่งผลเกิดการเกิด inflammatory storm⁴⁴ งานวิจัยของ Xu และคณะ ซึ่งเป็นรูปแบบ non-peer-reviewed, single-arm, observational trial พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 21 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยหนัก ไข้ลดลงตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยาและความอึดตัวออกซิเจนเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ผู้ป่วยร้อยละ 75 มีความต้องการออกซิเจนเสริมในการรักษาน้อยลงหลังการใช้ tocilizumab 5 วัน สำหรับขนาดยาที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ 400 mg บริหารยาโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ แต่มีผู้ป่วย 3 รายที่ได้รับซ้ำเมื่อผ่านไป 12 ชั่วโมงเนื่องจากยังปรากฏไข้อยู่ ผลจากการศึกษาไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรง⁴⁵ ในงาน retrospective, observational study ของ Luo และคณะผู้ร่วมวิจัย 15 รายใช้ยานี้ร่วมกับยาด้านอักเสบขนานอื่นได้แก่ methylprednisolone ขนาดยา tocilizumab มีใช้ตั้งแต่ 80 ถึง 600 mg ต่อครั้ง พบว่าค่า C-reactive protein (CRP) ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนใช้ยา จาก 126.9 (10.7-257.9) ลงมาถึง 11.2 (0.02-113.7) mg/L ($P < .01$).อย่างไรก็ตามยังมีผู้เสียชีวิต 3 ราย และมีผู้ที่ระดับ CRP ยังสูงเกือบ 20 เท่าของค่าปกติ 1 ราย ผู้ร่วมวิจัยที่เหลือ 11 รายมีระดับ CRP ใกล้เคียงค่าปกติเมื่อผ่านไป 1 สัปดาห์ แต่ไม่มีผลทางคลินิกรายงานแน่ชัด⁴⁶ งานวิจัยรูปแบบ single center observational study ของ Alberici และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและเป็น COVID-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบร่วมด้วย โดยมีผู้ป่วยจำนวน 6 รายได้รับยา tocilizumab ผลจากการศึกษาพบจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดความต้องการออกซิเจนลงได้ 3 ราย และผู้ป่วยจำนวน 2 ราย มีภาพฉายรังสีปอดดีขึ้น⁴⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วย multiple myeloma โดย Zhang และคณะ ว่าการใช้ tocilizumab ทำให้ระดับ IL-6 ลดลงจาก 121.59 ถึง 20.81 pg/mL ในเวลา 10 วัน และได้มีการกลับขึ้นสูงถึง 317.38 pg/mL และลดลงมาสู่ 117.10 pg/mL ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่พื้นตัวเข้าสู่สภาวะปกติของ T cells เมื่อพิจารณาผล CT scan ทรวงอกพบว่า ground-glass opacities ลดลงชัดเจนในวันที่ 19 ของรักษาตัว⁴⁸ ในเดือนมีนาคม 2563 ที่ผ่าน องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองงานวิจัยที่ชื่อว่า COVACTA ซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ tocilizumab ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะปอดอักเสบจาก COVID-19⁴⁹

บทสรุป

โรคติดเชื้อไวรัส COVID-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ ที่ก่อโรคที่ระบบทางเดินหายใจ ระดับความรุนแรงมีหลากหลายตั้งแต่ไม่แสดงอาการจนถึงเกิดปอดอักเสบได้ ยามีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถยับยั้งเชื้อไวรัสในหลอดทดลองได้ สำหรับการศึกษาในมนุษย์เพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพมีอยู่อย่างจำกัด จากหลักฐานที่มีพบว่ายาบางชนิด เช่น LPV/r มีข้อมูลที่สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแต่ยังไม่มีการศึกษาของยาชนิดใดเลยที่สามารถลดอัตราการตายได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านประสิทธิภาพยังคงต้องรอการศึกษาจากการทดลองแบบสุ่มที่กำลังดำเนินการอยู่ รวมทั้งยังมียาอีกหลายชนิดที่อยู่ในขั้นตอนดำเนินงานวิจัย ดังนั้น จำเป็นต้องติดตามต่อไปว่าจะมีข้อมูลใหม่เป็นเช่นใด

แหล่งอ้างอิงข้อมูล

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 28. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32346093>.
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause-China [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>.
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 ;7(1):11.
6. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
7. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA.* 2020 Apr 13. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.6019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.

9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
10. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
11. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304629>.
12. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-7 [reported on 2020 January 27].
13. China's National Health Commission news conference on coronavirus [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.aljazeera.com/news/2020/01/chinas-national-health-commission-news-conference-coronavirus-200126105935024.html>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
15. Lauer SA, Grantz KH, Bi O. The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Preprint (not peer reviewed). (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.02.20020016v1>)
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
17. World Health Organization. World Health Organization holds news conference on coronavirus outbreak – 2/10/2020 [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=a0Nu5MURFe4&feature=youtu.be&t=2166>.
18. กรมการแพทย์. กระทรวงสาธารณสุข. แบบคัดกรองตนเอง สำหรับผู้สงสัยโรคไวรัสโคโรนา 19 (COVID-19) [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://covid19.dms.go.th/>.
19. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 [Published online 2020 April 27]
20. กรมการแพทย์. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุง 1 พฤษภาคม [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://covid19.dms.go.th/>.

21. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 12. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171740>.
22. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
23. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:69. [Published online 2005 August 22]
24. 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.
25. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173110>.
26. China Nation Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>. [Published online 2020 March 4]
27. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330277>.
28. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981>.
29. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. [Epub ahead of print]. DOI:10.1093/cid/ciaa237. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>.
30. Chen J, Liu D, Li L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ*. 2020; Mar. DOI 10.3785/j.issn. 1008-9292.2020.03.03.

31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint (not peer reviewed). (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>)
32. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/>.
33. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240719>.
34. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr 11. [Epub ahead of print]
35. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Preprint (not peer reviewed). (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>)
36. U.S. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Reiterates Importance of Close Patient Supervision for 'Off-Label' Use of Antimalarial Drugs to Mitigate Known Risks, Including Heart Rhythm Problems [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use>.
37. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
38. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(8):4875-84.
39. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

40. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
41. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. 2020. [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/cpt.1844. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246834>.
42. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. Preprint (not peer reviewed). (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>)
43. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275812>.
44. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *J Transl Med.*;18(1):164.
45. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 29. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1073/pnas.2005615117. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350134>.
46. Luo P, Liu Y, Qiu L et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jmv.25801. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253759>.
47. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020 Apr 9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142691/>
48. Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020;4(7):1307-10.
49. Slater H. FDA Approves Phase III Clinical Trial of Tocilizumab for COVID-19 Pneumonia [Internet] 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.cancernetwork.com/news/fda-approves-phase-iii-clinical-trial-tocilizumab-covid-19-pneumonia>.