

รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19

อัมพร เบญจพลพิทักษ์, ขวัญชัย วิศิษฐานนท์, อิติ แสงวรรณ, เทวัญ ธาณีรัตน์, กุลธนิศ วรรัตน์

กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี 11000

ข้อมูลทั่วไป

ฟ้าทะลายโจร มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees ส่วนที่อยู่เหนือดิน (aerial parts) ถูกนำมาใช้ในการแพทย์แผนไทยมานานเพื่อรักษาไข้หวัดใหญ่ เจ็บคอ แผลในปากหรือบนลิ้น อาการไอเฉียบพลันหรือเรื้อรัง ลำไส้อักเสบ โรคบิด ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และอาการปวดเวลาปัสสาวะ มีสารสำคัญคือ andrographolide (ในปริมาณไม่น้อยกว่า 1% โดยน้ำหนักแห้ง ตามข้อกำหนดของ Thai Herbal Pharmacopia)

มีการศึกษาวิจัยฟ้าทะลายโจรอย่างครบวงจร โดยนักวิจัยทั้งในและต่างประเทศไทย ซึ่งการวิจัยประกอบไปด้วยการศึกษาที่เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และการวิจัยทางคลินิก โดยผลการศึกษาในระดับหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย อาทิ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบคือ andrographolide, deoxyandrographolide, didehydrodeoxyandrographolide, neoandrographolide และ andrograpanin^[1-14] ฤทธิ์ลดปวด^[15] ฤทธิ์ลดไข้^[1,16] แก้ไอ^[17] และนอกจากนี้พบว่า

สาร andrographolide มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยเพิ่มผลเพิ่มการแบ่งตัวของ lymphocyte, เพิ่มการสร้าง cytokine, เพิ่มระดับ immunoglobulin G และเพิ่มระดับของ interferon- γ ^[18-19]

นอกจากนี้ สาร Andrographolide ซึ่งเป็นสารสำคัญหลักในฟ้าทะลายโจร ยังมีการศึกษาอย่างแพร่หลายในห้องปฏิบัติการและทางคลินิกเพื่อใช้เป็นยาต้านเชื้อไวรัสซึ่งครอบคลุมเชื้อไวรัสหลายชนิด^[20-26]

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

รายงานการศึกษาใช้สารสกัดตำรับยาสมุนไพรรองประเทศสวีเดนชื่อ Kan Jang® ในขนาดที่มี andrographolide มากกว่า 11 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทาน 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 3 เดือน ในอาสาสมัครเด็กชายหญิงสุขภาพดี อายุเฉลี่ย 18.4 ± 0.2 ปี พบว่าสารสกัด Kan Jang ช่วยลดความเสี่ยงของการป่วยด้วยโรคหวัด (common cold) 2.1 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งรับยาหลอก^[27]

Hancke และคณะ^[28] ศึกษาประสิทธิผลของยาเม็ด Kan Jang® ต่ออาการของโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนของ Swedish Herbal Institute

โดย Kan Jang เตรียมจากสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ควบคุมให้มีปริมาณ andrographolide ศึกษาแบบ non-randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยให้ในผู้ป่วยที่มีอาการหวัด 61 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 33 ราย รับประทานยาเม็ด Kan Jang 1,200 มิลลิกรัม/วัน (เทียบเท่า andrographolide 48 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มควบคุม 28 ราย รับประทานยาหลอก พบว่ากลุ่มทดลองมีอาการทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงว่าฟ้าทะลายโจรสามารถลดอาการของโรค และระยะเวลาของการเป็นหวัดสั้นลงได้

การทดลองทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo controlled trial เพื่อทดสอบประสิทธิผลของยา KalmColdTM ซึ่งเป็นสารสกัดเมทานอลจากใบฟ้าทะลายโจรเทียบกับยาหลอก ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น จำนวน 223 ราย ได้รับ KalmColdTM ขนาด 200 มิลลิกรัม/วัน (รับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม หลังอาหารเช้าและเย็น) เป็นเวลา 5 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ KalmColdTM มีอาการโดยรวมดีขึ้นกว่ายาหลอก^[29]

กลไกการออกฤทธิ์ต้านไวรัสโคโรนา-19 ของสาร andrographolide

เชื้อไวรัสโคโรนา-19 มีตำแหน่งที่สำคัญ คือ Spike glycoprotein ที่จะจับกับ Angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) โดยเป็นตำแหน่งที่ไวรัสจะเข้าสู่เซลล์ เมื่อไวรัสเข้าเซลล์แล้วจะมีการเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัสขึ้น ซึ่งต้องอาศัย Main protease และ Papain-like protease มีรายงานว่า สาร andrographolide สามารถยับยั้งการทำงานของ Main protease ได้^[30-33]

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า สาร andrographolide สามารถยับยั้งที่ Spike protein และ ACE-2^[34] และ PLpro 3CLpro และ Spike protein^[36] จากการศึกษานี้ในหลอดทดลองของคณะนักวิจัยที่ได้ค้นพบว่า สาร andrographolide ยับยั้งเอนไซม์ Main protease ได้จริงตามที่คาดการณ์ไว้ เมื่อทำการศึกษาโดยวิทยาการเคมีเชิงคำนวณ^[35]

ในประเทศไทยเอง กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ร่วมกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และองค์การเภสัชกรรม ทำการศึกษา ระดับ Pre-clinic: ผลการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร และ andrographolide ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Plaque reduction assay พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัส (viral inactivation test) และฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (antiviral test) แต่ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการติดเชื้อไวรัส (ผลเชิงป้องกัน) ใน *in vitro* study

จึงนำไปสู่การศึกษานำร่องผลเพื่อกำหนดขนาดที่เหมาะสม การใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรต่อผู้ป่วยโรคโควิด-19 ระดับความรุนแรงน้อย โดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ร่วมกับโรงพยาบาลสมุทรปราการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และองค์การเภสัชกรรม เก็บข้อมูลอาสาสมัครผู้ป่วยโควิด-19 อาการแสดงระดับความรุนแรงน้อย จำนวน 6 ราย อายุเฉลี่ย 31.0 ± 11.8 ปี ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ร่วมกับการได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร (ที่มี andrographolide 20 มิลลิกรัมต่อแคปซูล) ครั้งละ 3 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง (รวมเป็นได้รับฟ้าทะลายโจรที่มี andrographolide 180 มิลลิกรัมต่อวัน) นาน 5 วัน พบว่า ความรุนแรงของอาการไอ ความถี่ของการไอ ความรุนแรงของอาการเจ็บคอ ปริมาณเสมหะ และความรุนแรงของอาการปวดศีรษะลดลงอย่างนัยสำคัญ

ทางสถิติ (p -value < 0.05) ทั้งในวันที่ 3 และ 5 ของการรับประทานสารสกัดฟ้าทะลายโจร นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วย 3 รายตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในวันที่ 5 ของการรักษา ส่วนด้านความปลอดภัยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ในอาสาสมัครทั้งหมด แต่พบว่ามีอาสาสมัคร 1 รายที่มี ค่า Alanine Aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้นเป็น 1.7 เท่าของค่าปกติในวันที่ 5 ของการรับการรักษา และอาสาสมัคร 1 รายที่มีแนวโน้มของค่า Aspartate aminotransferase (AST) และ ALT สูงขึ้นแต่ไม่เกิน ค่าปกติ และกลับสู่ค่าปกติหลังจากสิ้นสุดการรักษา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ได้นำตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยโครงการนำร่องไปศึกษาาระดับของ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 พบว่าระดับของกลุ่ม adaptive และ pro-inflammatory cytokines, growth factor and chemokine ลดลง ระดับของ anti-inflammatory cytokines, growth factor and chemokine บางชนิดเพิ่มขึ้น ซึ่งอยู่ระหว่างข้อดีที่พิมพ์ในวารสารวิชาการในการแพร่ระบาดระลอกใหม่ของโรคโควิด-19 ในช่วงเดือนธันวาคม 2563 ที่ผ่านมา ทางกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ได้ร่วมมือกับ 9 โรงพยาบาลของรัฐ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข ดำเนินการศึกษาวิจัยได้แก่ โรงพยาบาลนครปฐม โรงพยาบาลบ้านโป่ง โรงพยาบาลสมุทรสาคร โรงพยาบาลราชบุรี โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย โรงพยาบาลกระทุ่มแบน โรงพยาบาลปทุมธานี โรงพยาบาลแม่ระมาด จังหวัดตาก และโรงพยาบาลสมุทรปราการ โดยได้จ่ายยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อย ร่วมกับการรักษาทางแพทย์แผนปัจจุบัน จำนวน 309 คน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 306 คน มีอาการดีขึ้นตั้งแต่วันที่ 1-5 ตาม

ลำดับ และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง มีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่เกิดภาวะปอดอักเสบ

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มที่ป่วยเป็นโรคโควิด-19 ที่ไม่ได้รับยาฟ้าทะลายโจร จำนวน 526 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาฟ้าทะลายโจร ในขนาดที่มี andrographolide 180 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 309 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาฟ้าทะลายโจรมีการเปลี่ยนเป็นมีอาการรุนแรงขึ้น เช่น มีภาวะปอดอักเสบหรือใส่ท่อช่วยหายใจ ได้ 77 ราย (14.64%) กลุ่มที่ได้รับยาฟ้าทะลายโจรพบว่ามีอาการรุนแรงขึ้นเพียง 3 ราย (0.97%) number needed to treat = 7.32 หมายถึงการให้ยาฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโควิด ทุกๆ 8 คนจะสามารถลดการเกิดเป็นภาวะปอดอักเสบ ได้ 1 คน และ RR = 0.057 (0.018-0.183) p < 0.001 ถือเป็น protective exposure โดยการให้ยาฟ้าทะลายโจรสามารถลดโอกาสการเกิดปอดอักเสบได้ 94.3%

AP= Andrographolide

	no AP	AP
จำนวนผู้ป่วย	526	309
จำนวน Turn to moderate and severe	77	3
อัตราการ turn to moderate and severe	14.64%	0.97%

ARR = 14.64 - 0.97 = 13.67 % NTT = 1 / 0.1367 = 7.32

เมื่อเปรียบเทียบมูลค่าในการรักษาพบว่าค่ารักษาด้วยยาฟ้าทะลายโจรอยู่ที่ประมาณ 180 บาทต่อคน ส่วนค่ารักษาด้วยยา Favipiravir อยู่ที่ประมาณ 4,800 บาทต่อคน สามารถลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยา Favipiravir ได้ถึง 12,317,100 บาท

	ราคา (บาท)	ผลที่ได้
Paracetamol	60	ลดไข้
ฟ้าทะลายโจร	180	ลดไข้, ต้านการอักเสบ, ฆ่าเชื้อไวรัส
Favipiravir	4,800	ฆ่าเชื้อไวรัส

ขณะนี้ กรมการแพทย์แผนไทยฯ ร่วมกับโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และองค์การเภสัชกรรม ดำเนินการขยายผลในการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม เพื่อยืนยันประสิทธิผลของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในการร่วมรักษาโรคโควิด 19 โดยได้ออกแบบ การศึกษาวิจัยเป็นแบบสุ่ม และมีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้มากยิ่งขึ้น ซึ่งสามารถรวบรวมอาสาสมัครได้ครบตามขนาดตัวอย่างแล้ว โดยอยู่ในระหว่างรวบรวมข้อมูล และส่งต่อตัวอย่างของอาสาสมัครทั้งหมดให้แก่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ดำเนินการเพาะเลี้ยงเชื้อ รวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัย และเผยแพร่ความก้าวหน้าของผลการวิจัยต่อไป

References

1. Sawadeemongkol K, Permpipat U, Kiatyingingangsulee N, *et al*. Pharmacological studies of *Andrographis paniculate* Wall. Ex Nees. Meeting Report of *Andrographis paniculate* Wall. Ex Nees. Department of Medical Sciences. 1990.
2. Limpanishgul S. The study of anti-inflammatory activity of medicinal plant, *Andrographis paniculata* nees in rats (thesis). Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University; 1989.
3. Rattanasothorn N, Polachart P. Anti-inflammatory activity of *Andrographis paniculata* Wall. Ex Nees in mice. Special program of Faculty of Pharmaceutical, Mahidol University; 2006.
4. Deng W, Nie R, Liu J. Comparison of pharmacological effect of four andrographolides. Yao Hsueh T'ung Pao.

- 1982;17(4):195-8.
5. Madav S, Tandan SK, Lal J, *et al*. Anti-inflammatory activity of andrographolide. *Fitoterapia*. 1996;67(5):452-8.
6. Thamaree S, Rugrungham K, Ruangrunsi N, Thaworn N, Kemsri W. The inhibitory effects of extracts of some herbal medicines on the production of proinflammatory cytokines by in vitro stimulated human blood cells. *Thai J Pharm Sci*. 1998;22(3):S47.
7. Chiou WF, Chen CF, Lin JJ. Mechanisms of suppression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in RAW 264.7 cells by andrographolide. *Br J Pharmacol*. 2000;129(8):1553-60.
8. Thamaree S, Rugrungham K, Ruangrunsi N, Thaworn N, Kemsri W. The inhibitory effects of andrographolide and extracts of some herbal medicines on the production of proinflammatory cytokines by LPS-stimulated human blood cells. *Chula Med J*. 2001;45(8):661-70.
9. Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Suppression of rat neutrophil reactive oxygen species production and adhesion by the diterpenoid lactone andrographolide. *Planta Med*. 2000;66:314-7.
10. Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Andrographolide prevents oxygen radical production by human neutrophils: possible mechanism(s) involved in its anti-inflammatory effect. *Br J Pharmacol*. 2002;135(2):399-406.
11. Batkhuu J, Hattori K, Takano F, Fushiya S, Oshiman K, Fujimiya Y. Suppression of NO production in activated macrophages *in vitro* and *ex vivo* by neoandrographolide isolated from *Andrographis paniculata*. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(9):1169-74.
12. Hsu LW, Chang SC, Shen CH, Chuang KS. Andrographolide and its derivatives as TNF-alpha antagonists. Patent: US Pat Appl Publ US. 2006106098, 22. 2006.
13. Qin LH, Kong L, Shi GJ, Wang ZT, Ge BX. Andrographolide inhibits the production of TNF-alpha and interleukin-12 in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: role of mitogen-activated protein kinases. *Biol Pharm Bull*. 2006.29(2):220-4.
14. Liu J, Wang ZT, Ge BX. Andrograpanin, isolated from *Andrographis paniculata*, exhibits anti-inflammatory property in lipopolysaccharide-induced macrophage cells through down-regulating the p38 MAPKs signaling pathways. *Int Immunopharmacol*. 2008;8:951-8.
15. Sulaiman MR, Zakaria ZA, Abdul Rahman A, Mohamad AS, Desa MN, Stanslas J, Moin S, Israf DA. Antinociceptive and antiedematogenic activities of andrographolide

- isolated from *Andrographis paniculata* in animal models. Biol Res Nurs. 2010;11(3):293-301.
16. Madav S, Tripathi HC, Tandan MSK. Analgesic, anti-pyretic and antiulcerogenic effects of andrographolide. Indian J Pharm Sci. 1995;57(3):121-5.
 17. Nosálová G, Majee SK, Ghosh K, Raja W, Chatterjee UR, Jureček L, Ray B. Antitussive arabinogalactan of *Andrographis paniculata* demonstrates synergistic effect with andrographolide. Int J Biol Macromol. 2014;69:151-7.
 18. Rajagopal S, Ajaya Kumar R, Deevi DS, Satyanarayana C, Rajagopalan R. Andrographolide, a potential cancer therapeutic agent isolated from *Andrographis paniculata*. J Exp Ther Oncol. 2003;3:147-58.
 19. Xu Y, Chen A, Fry S, Barrow RA, Marshall RL, Mukkur TKS. Modulation of immune response in mice immunized with an inactivated Salmonella vaccine and gavaged with *Andrographis paniculata* extract or andrographolide. Int Immunopharmacol. 2007;7:515-23.
 20. Cai W, Li Y, Chen S, Wang M, Zhang A, Zhou H, Chen H, Jin M. 14-Deoxy-11,12-dihydroandrographolide exerts anti-influenza A virus activity and inhibits replication of H5N1 virus by restraining nuclear export of viral ribonucleoprotein complexes. Antiviral Res. 2015;118:82-92.
 21. Cai W, Chen S, Li Y, Zhang A, Zhou H, Chen H, Jin M. 14-Deoxy-11,12-dihydroandrographolide attenuates excessive inflammatory responses and protects mice lethally challenged with highly pathogenic A(H5N1) influenza viruses. Antiviral Res. 2016;133:95-105.
 22. Chen JX, Xue HJ, Ye WC, Fang BH, Liu YH, Yuan SH, Yu P, Wang YQ. Activity of andrographolide and its derivatives against influenza virus *in vivo* and *in vitro*. Biol Pharm Bull. 2009;32(8):1385-91.
 23. Churiyah, Pongtuluran OB, Rofaani E, Tarwadi. Antiviral and immunostimulant activities of *Andrographis paniculata*. HAYATI J Biosci. 2015;22(2):67-72.
 24. Ding Y, Chen L, Wu W, Yang J, Yang Z, Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway. Microbes Infect. 2017;19(12):605-15.
 25. Edwin ES, Vasantha-Srinivasan P, Senthil-Nathan S, Thanigaivel A, Ponsankar A, Pradeepa V, Selin-Rani S, Kalaivani K, Hunter WB, Abdel-Megeed A, Duraipandiyar V, Al-Dhabi NA. Anti-dengue efficacy of bioactive andrographolide from *Andrographis paniculata* (Lamiales: Acanthaceae) against the primary dengue vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Acta Trop. 2016;163:167-78.
 26. Gupta B, Mishra KP, Ganju L. 2017. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. Arch Virol. 2017;162(3): 611-23.
 27. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A pilot double blind trial. Phytomedicine. 1997;4(2):101-4.
 28. Hancke J, Burgos R, Caceres D, Wikman G. A double-blind study with a new monodrug Kan Jang: decrease of symptoms and improvement in the recovery from common colds. Phytother Res. 1995;9:559-62.
 29. Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC, Negi MPS, Saxena VS, Amit A. A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold $\text{\textcircled{C}}$) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. Phytomedicine. 2010;17(3-4):178-85
 30. Bhuiyam FR, Howlader S, Raihan T, Hasan M. Plants metabolites: Possibility of natural therapeutics against the COVID-19 pandemic. Front Med (Lausanne). 2020;7:444.
 31. Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: An *in silico* approach. J Biomolec Struct Dyn. 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1760136)
 32. Mohammad T, Shamsi A, Anwar S, Umair M, Hussain A, Rehman MT, AlAjmi MF, Islam A, Hassan MI. Identification of high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: Towards the development of effective COVID-19 therapy. Virus Res. 2020;288:198102.
 33. Shi TZ, Huang YL, Chen CC, Pi WC, Hsu YL, Lo LC, Chen WY, Fu SL, Lin CH. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. Biochem Biophys Res Commun. 2020;533(3):67-73.
 34. Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. VirusDisease. 2020;31:179-93.
 35. Murugan NA, Pandian CJ, Jeyakanthan J. Computational investigation on *Andrographis paniculata* phytochemicals to evaluate their potency against SARS-CoV-2 in comparison to known antiviral compounds in drug trials. J Biomol Struct Dyn. 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1777901)