

การพัฒนายาเก่าเพื่อใช้รักษาโควิด-19

จันทรา กาบวัง^{*†}, เกศรา ณ บางช้าง[†]

^{*}ศูนย์ค้นคว้าและพัฒนาายา มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

[†]วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

^{*}ผู้รับผิดชอบบทความ: jkarbwang@gmail.com

บทคัดย่อ

การระบาดของโควิด-19 ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตที่มีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างน่าวิตกทั่วโลก อัตราการเสียชีวิตประมาณ 1.4% ผู้ที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไป มีโอกาสเสียชีวิตสูงถึง 14.8% ในสถานการณ์ที่มีการระบาดของโควิด-19 ไปทั่วโลกเช่นนี้ จำเป็นต้องมีการค้นหาใหม่เพื่อใช้ในการต่อสู้กับการระบาดของโรคใหม่ ทว่าการต้องเริ่มพัฒนาใหม่จะต้องใช้เวลานานหลายปี การนำยาที่ได้รับการอนุมัติสำหรับโรคอื่นมาพัฒนาต่อ (repurposed drug) จึงกลายเป็นกลยุทธ์ในการตอบสนองต่อโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ได้อย่างทันที่ มียาหลายชนิดได้รับการคัดเลือกให้พัฒนาต่อเพื่อเป็นยาสำหรับรักษาโควิด-19 เช่น ยามาลาเรีย (คลอโรควิน และไฮดรอกซีคลอโรควิน) ยาถ่ายพยาธิ (ไอเวอร์เม็กติน) ยาแก้ไข้หวัดใหญ่ (ฟาวิพิราเวียร์) และ สมุนไพรฟ้าทะลายโจร เป็นต้น สำหรับยามาลาเรียมีหลักฐานพอเพียงที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้เลิกใช้ ส่วนยาตัวอื่นหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ยังมีความน่าเชื่อถือในระดับต่ำทำให้ไม่สามารถสรุปผลของประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเหล่านี้ได้สำหรับการนำมาใช้รักษาโรคโควิด-19 เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่มีการวัดผลการทดลองที่ไม่แม่นยำ มีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง และมีขนาดของตัวอย่างน้อย รวมทั้งมีความกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงของอคติจากรูปแบบการศึกษา คุณภาพของงานวิจัยเพื่อการพัฒนาที่นำกลับมาใช้ใหม่ควรมีคุณภาพเทียบเท่ากับการพัฒนาใหม่ ข้อมูลควรแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาอย่างสิ้นสงสัย ความถูกต้องทางวิทยาศาสตร์และจริยธรรมของการวิจัยทางคลินิกจึงเป็นสิ่งจำเป็น การศึกษาในอนาคตควรเน้นที่คุณภาพและการออกแบบการศึกษา แบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิด (double-blinded, randomized - controlled trial: RCT) และเลือกตัววัดผลให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงที่ต่างกัน และอาจต้องมีการศึกษาหาขนาดยาเพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับโรคโควิด-19 บทความนี้นำเสนอการศึกษาที่สำคัญทางคลินิกของยาต้านไวรัสที่พัฒนามาจากยาอื่นที่มีการนำมาใช้ในประเทศไทย ทั้งที่ยอมรับอย่างเป็นทางการ หรือที่มีการใช้โดยความเชื่อของคนทั่วไป เพื่อเป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ หรือเลิกใช้ หรือเลือกพัฒนาต่อไป

คำสำคัญ: โควิด-19, เรมดิซิเวียร์, ไอเวอร์เม็กติน, ฟาวิพิราเวียร์, แอนโดรกราโฟไลด์

Repurposed Drugs for COVID-19 Treatment

Juntra Karbwang^{*‡}, Kesara Na-Bangchang[†]

^{*}Drug Discovery and Development Center, Office of Advanced Science and Technology, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani 12120, Thailand

[†]Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani 12120, Thailand

[‡]Corresponding author: jkarbwang@gmail.com

Abstract

The outbreak of Covid-19 has increasingly affected an alarming number of patients and deaths around the world. The case fatality rate is about 1.4% and up to 14.8% in people aged 80 and older. In this situation, the search for new drugs is urgently needed to combat new outbreaks but it will take years to develop a new drug from scratch. The repurposing of approved drugs has become a strategy for prompt response to emerging infectious diseases. A number of drugs have been selected for further development as COVID-19 treatment, including malaria drugs (chloroquine and hydroxychloroquine), anthelmintics (ivermectin), and influenza (favipiravir) and the herb *Andrographis paniculata*, etc. There is sufficient evidence that the World Health Organization has recommended against the use of malaria drugs. For other drugs, most of the available evidence has been rated as low-certainty because of imprecision in most outcomes with wide confidence intervals and there were serious concerns related to the risk of bias on study design. The quality of research for repurposed drug development should be the same as those of new drug development. The data should clearly demonstrate evidence of efficacy and safety of the drug. Scientific and ethical validity of clinical research is therefore essential. Future studies should focus on quality and appropriate study design, such a double-blinded randomized-controlled trial (RCT) with sufficient power and appropriate outcome measures for patients with varying degrees of severity. In addition, a dose finding study may be needed to determine the appropriate dose for COVID-19. This paper presents four important clinical studies of repurposed antivirals that are being used in Thailand officially or unofficially. The information may assist in the decision to use, discontinue or further develop these drugs for COVID-19.

Key words: COVID-19, remdesivir, ivermectin, favipiravir, andrographolide

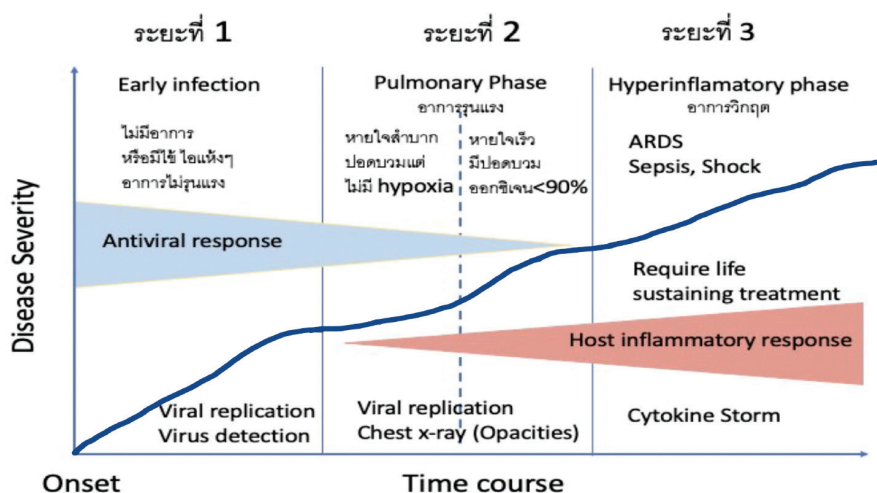
การระบาดของโควิด-19 ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมากกว่า 193 ล้านคน และผู้เสียชีวิตมากกว่า 4.1 ล้านคน (ข้อมูลจากทั่วโลกเมื่อวันที่ 23 กรกฎาคม 2564) ส่วนใหญ่ (80%) มีอาการน้อยถึงน้อยมาก และสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องรับการรักษา และในกลุ่มนี้ประมาณ 30% ไม่มีอาการ ส่วนอีก 20% เป็นผู้ป่วยที่อาจต้องการรักษาด้วยยา ซึ่งในจำนวนนี้ 5% มีอาการรุนแรง อัตราการเสียชีวิตประมาณ 1.4% ผู้ที่

มีอายุ 80 ปี ขึ้นไปมีโอกาเสียชีวิตสูงถึง 14.8%^[1] อาการทางคลินิกของโควิด-19 แตกต่างกันอย่างมากมาย ได้แก่ มีไข้ ไอแห้ง เจ็บคอ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หายใจลำบาก และปอดบวม อาการของโควิด-19 ในช่วงระยะแรก อาการเกิดจากการตอบสนองต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัส และในระยะหลังของโรคเกิดจากภาวะอักเสบอันเนื่องมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อไวรัสอย่างต่อเนื่อง องค์การอนามัยโลกได้แบ่ง

อาการตามระดับความรุนแรงของโรคออกเป็น 3 ระยะ^[2-3] (ดังภาพที่ 1) ความรุนแรงของการติดเชื้อโควิด-19 มีความสัมพันธ์กับระดับที่สูงขึ้นของไซโตไคน์ (cytokine) โดยเฉพาะระดับ interleukin-6 (IL-6) มีความสัมพันธ์กับความตายมากกว่าไซโตไคน์ชนิดอื่น ๆ^[4-5] ขณะนี้ยังไม่มียารักษาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและเป็นที่ยอมรับสำหรับกลุ่มอาการที่ไม่รุนแรง การดูแลรักษาอาการเบื้องต้นมักจะเป็นการรักษาตามอาการ เช่น การลดไข้ การพักผ่อน และการดื่มน้ำ ปัจจุบันเรมเดซิเวียร์ (remdesivir)^[6] เป็นยาต้านไวรัสโควิด-19 ชนิดเดียวที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาโดยองค์การอาหารและยา และใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่ต้องการใช้ออกซิเจนเสริม^[7] อย่างไรก็ตาม องค์การอนามัยโลกยังไม่แนะนำให้ใช้ยาตัวนี้เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเพียงพอในการสนับสนุนการลดอัตราการตาย หรือการลดการใส่ท่อหายใจ หรือลดอาการที่รุนแรงขึ้น เป็นต้น สำหรับระยะที่มีอาการรุนแรงหรือวิกฤติ องค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำให้ใช้ยาลดอักเสบเด็กซาเมทาโซน และ ยาต้าน IL-6 คือ tocili-

zumab และ sarilumab^[2] จะเห็นได้ว่าการเลือกใช้ยารักษาโรคโควิด-19 อาจต้องพิจารณาตามระยะของอาการของโรค (ภาพที่ 1) โดยในช่วงแรกของอาการเป็นช่วงที่ไวรัสมีการเพิ่มปริมาณ และร่างกายพยายามสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อตอบสนองต่อไวรัส การให้ยากดภูมิคุ้มกันจึงไม่เหมาะสม ดังนั้นการใช้เด็กซาเมทาโซนในช่วงแรกจึงไม่แนะนำ^[2] ในช่วงแรกของการติดเชื้อ ยาต้านไวรัสจะมีความสำคัญต่อการรักษามากที่สุด หลังจากนั้นการทำการกำจัดเชื้อไวรัสจะลดลง เพราะจะเริ่มมีกระบวนการอักเสบมากขึ้น ความสำคัญของการรักษาจึงมุ่งไปที่การลด หรือการจัดการกับการอักเสบมากกว่า^[8]

การพัฒนาจากยาที่ใช้อยู่แล้ว (repurposed drug) จึงควรพิจารณาเลือกจากคุณสมบัติของยา และความเป็นไปได้ของการใช้ยาในระยะต่างๆ ด้วย ซึ่งจะมีผลต่อการเลือกตัววัดผลที่สำคัญ (primary endpoint) ได้อย่างถูกต้อง การใช้ยาต้านไวรัสในช่วงแรกควรจะต้องมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าเชื้อไวรัสหายไปเร็วกว่าที่ร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อไปตาม



ภาพที่ 1 การแบ่งกลุ่มอาการของโควิด-19 ออกเป็น 3 ระยะ – early infection, severe, critical

(Source: WHO clinical treatment guidelines 2021^[2], และ Wagner Gouvea dos Santos^[3], with modification)

ธรรมชาติ ซึ่ง 80% ของผู้ป่วยจะหายได้เอง ความสามารถในการกำจัดไวรัสได้เร็ว หรืออาการหายไปได้เร็วกว่าที่ร่างกายจัดการได้เอง และ อาการของโรคที่ไม่รุนแรงขึ้น จึงเป็นตัววัดที่สำคัญ ทั้งนี้หากไม่มีกลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ก็จะต้องตอบคำถามนี้ได้ยาก รูปแบบของการวิจัยหากเป็น double-blinded, randomized - placebo control ก็จะลดความเสี่ยงของอคติได้ ส่วนการรักษาผู้ป่วยในระยะที่ 2 ซึ่งโรคได้ลุกลามไปที่ปอด ตัววัดผลที่สำคัญน่าจะเป็นการยับยั้ง หรือลดการลุกลามของการอักเสบของปอด ระยะเวลานี้เป็นตัวของอาการอักเสบของปอด รวมทั้งการลดความต้องการใส่ท่อหายใจ บทบาทของยาต้านไวรัสยังสำคัญโดยเฉพาะในช่วงต้นของระยะที่ 2 นี้ และบทบาทของยาต้านอักเสบจะเริ่มมีมากขึ้นในช่วงหลังของระยะที่ 2^[3] ส่วนระยะที่ 3 เป็นระยะวิกฤติ ผู้ป่วยมีการอักเสบที่รุนแรง มี cytokine storm พบว่ามีระดับของไซโตไคน์เพิ่มขึ้น ตัววัดผลสำคัญน่าจะเป็นการลดอัตราการตาย การลดความต้องการและเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาจึงมุ่งไปที่การจัดการกับกระบวนการอักเสบ และการจัดการกับสภาวะ cytokine storm การยับยั้งไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะ IL-6^[3-4] ยาที่ไปช่วยลดการอักเสบและ immune modulator จึงมีบทบาทมากที่สุดในระยะวิกฤตินี้^[8]

จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันยาที่ใช้สำหรับโควิด-19 มีค่อนข้างจำกัด เนื่องจากเป็นโรคที่เกิดขึ้นมาใหม่ ในสถานการณ์ที่มีการระบาดของโควิด-19 ไปทั่วโลก จึงจำเป็นต้องมีการค้นหายาใหม่เพื่อใช้ในการต่อสู้กับการระบาดของโรคใหม่ ซึ่งหากต้องเริ่มพัฒนายาใหม่จะต้องใช้เวลานานหลายปี การนำยาที่ได้รับการอนุมัติสำหรับโรคอื่นมาพัฒนาต่อจึงกลายเป็นกลยุทธ์ในการตอบสนองต่อโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ได้อย่างทันห้วงที่

ได้มีการนำยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) และยาสมุนไพรจำนวนมากมาทดสอบในหลอดทดลอง พบว่ามียาและสมุนไพรหลายชนิดมีฤทธิ์ต้าน SARS-CoV-2^[9-11] และมียาหลายชนิดได้รับการคัดเลือกให้พัฒนาต่อเพื่อเป็นยาสำหรับรักษาโควิด-19^[12-13] เช่น ยามาลาเรีย (คลอโรควิน และไฮดรอกซีคลอโรควิน) ยาถ่ายพยาธิ (ไอเวอร์เมกติน-ivermectin) และยาแก้ไข้หวัดใหญ่ (ฟาวิพิราเวียร์ - favipiravir) และสมุนไพรฟ้าทะลายโจร เป็นต้น สำหรับยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินนั้น มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในช่วงที่นายโดนัลด์ ทรัมป์ ดำรงตำแหน่งประธานาธิบดี ซึ่งได้เสนอแนะให้ US FDA อนุมัติการใช้ยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินสำหรับการรักษาโควิด-19 โดยในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 US FDA ได้อนุมัติให้มีการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ได้ในกรณีฉุกเฉิน (emergency use authorization - EUA) เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ทำให้แพทย์สามารถส่งจ่ายยาทั้งสองชนิดในการรักษาผู้ป่วยที่กำลังรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ภายใต้ EUA นี้ แต่ต่อมาในวันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2563 US FDA ได้ถอนยาทั้งสองออกจากการใช้ในกรณีฉุกเฉิน เนื่องจากพบหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ว่า ยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินไม่มีประสิทธิผลเพียงพอในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 และผู้ป่วยอาจจะยังต้องเสี่ยงกับอาการข้างเคียงที่มีอันตรายต่อชีวิตได้^[14] ในประเทศไทยได้มีการนำยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน มาใช้ในโรคโควิด-19 ในช่วงแรก ๆ ของการระบาดเช่นเดียวกัน แต่ต่อมาได้เลิกใช้ไปหลังจากที่องค์การอนามัยโลกได้คัดค้านการใช้ยาทั้งสอง^[2] ส่วนยาไอเวอร์เมกติน นั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยยังไม่แนะนำให้ใช้สำหรับโรคโควิด-19^[15] อย่างไรก็ตาม

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบค่า IC_{50} ของยาเรมเดซิเวียร์, ไอเวอร์เม็กติน และ แอนโดรกราโฟไลด์ จากการศึกษาในหลอดทดลองโดยวิธี indirect immunofluorescence test (IFA) และ plaque test โดยใช้เซลล์ Vero E6 และ Calu-3

Cell lines	เรมเดซิเวียร์ ^[13]		ไอเวอร์เม็กติน ^[13]		แอนโดรกราโฟไลด์ ^[13,17]	
	IFA IC_{50} (μ M)	plaque assay IC_{50} (μ M)	IFA IC_{50} (μ M)	plaque assay IC_{50} (μ M)	IFA IC_{50} (μ M)	plaque assay IC_{50} (μ M)
Vero E6	2.71	2.65	12.68	0.360	6.58	0.28
Calu-3	0.043	0.086	-	-	1.68	0.034

ประเทศไทยมีประสบการณ์ในการใช้ยานี้มานานหลายสิบปีในการรักษาหนองพยาธิสตรองซิลอยและพยาธิตัวกลม ยาฟิราเวียร์เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในประเทศไทยโดยปรากฏอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา-2019 ของกระทรวงสาธารณสุข ฉบับปรับปรุงวันที่ 21 กรกฎาคม พ.ศ. 2564^[16] โดยแนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการมีอาการรุนแรงหรือโรคร่วมสำคัญทั้งในผู้ที่ไม่มีอาการและมีอาการไม่รุนแรงและในผู้ป่วยทั่วไปที่มีอาการรุนแรง มีปอดบวมและมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxia) และแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับล่าสุดนี้ (21 กรกฎาคม 2564) ได้เพิ่มคำแนะนำให้พิจารณาใช้กับผู้ป่วยทั่วไปที่มีอาการไม่รุนแรงอีกด้วย ส่วนยาฟ้าทะลายโจรเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทยมาเป็นระยะเวลานานและได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพรครั้งแรกเมื่อ พ.ศ. 2542 สำหรับรักษาอาการท้องเสียชนิดไม่ติดเชื้อและครั้งที่สองใน พ.ศ. 2549 โดยเพิ่มข้อบ่งใช้สำหรับโรคระบบทางเดินหายใจ (โรคหวัด และเจ็บคอ) ยาฟ้าทะลายโจรเป็นยาสมุนไพรประจำบ้านที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย เมื่อเริ่มมีการระบาดของโควิด-19 พบว่าประชาชนมีการใช้ฟ้าทะลายโจรตนเองจำนวนหนึ่งในการป้องกันและรักษาโควิด-19 เพราะ

สามารถซื้อได้จากร้านขายยาโดยไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ อีกทั้งโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่มีแนวทางการรักษาด้วยการใช้สมุนไพร ในทางการแพทย์ได้ใช้ฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยจนถึงปานกลาง อีกทั้งมีการสนับสนุนให้บุคลากรโรงพยาบาลใช้ฟ้าทะลายโจรเพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันอีกด้วย ได้มีการนำฟ้าทะลายโจรมาศึกษาวิจัย และพบว่าสามารถยับยั้ง SARS-CoV-2 ได้ในหลอดทดลอง (ตารางที่ 1)^[13,17] กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกได้ทำการพัฒนาฟ้าทะลายโจร โดยได้เริ่มทำการศึกษาทางคลินิก และกระทรวงสาธารณสุขได้บรรจุฟ้าทะลายโจรไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพรสำหรับใช้ในการรักษาโควิด-19 เมื่อวันที่ 4 มิถุนายน พ.ศ. 2564^[18] ต่อมาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้อนุมัติให้ใช้สำหรับโรคโควิด-19 ในสถานการณ์ฉุกเฉิน (emergency use list) และได้มีการนำมาใช้ในสถานพยาบาลหลายแห่ง แม้จะกำหนดให้ใช้โดยแพทย์เวชปฏิบัติ แต่ประชาชนทั่วไปก็สามารถซื้อได้จากร้านขายยาทั่วไป รวมทั้งในร้านสะดวกซื้อหรือร้านขายของชำกรณีขึ้นทะเบียนเป็นยาสามัญประจำบ้านในประเทศไทยมีบริษัทที่ผลิตฟ้าทะลายโจรหลายรูปแบบมากทั้งในรูปแบบสารสกัดและใบแห้งปน รวมทั้งมีความหลากหลายในขนาดของ

สารสำคัญ คือสารแอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide) ด้วย แนวเวชปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุขฉบับล่าสุด วันที่ 21 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 ได้บรรจุฟ้าทะลายโจรไว้ให้พิจารณาใช้ในการณผู้ป่วยที่มีอาการน้อย และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโควิด-19 ที่รุนแรง แต่ไม่แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ^[16] ยาอีกชนิดหนึ่งที่ปรากฏอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุขคือยา เรมดิซิเวียร์ โดยอาจพิจารณาให้ เรมดิซิเวียร์ในหญิงตั้งครรภ์ในไตรมาสแรกที่มีปอดอักเสบ (เนื่องจากฟาวิพิราเวียร์มีโอกาสทำให้เกิด teratogenic effect ได้) และอาจพิจารณาใช้ในการณที่มีข้อจำกัดในการบริหารยาทางปากหรือมีปัญหาการดูดซึม^[16]

บทความนี้นำเสนอการศึกษาที่สำคัญทางคลินิกของยาเก่าที่นำมาใช้ใหม่ ซึ่งสนับสนุนการนำมาใช้หรือการยอมรับหรือการอนุมัติการขึ้นทะเบียนของยาต้านไวรัสที่พัฒนามาจากยาอื่น (repurposed drugs) ที่ได้มีการนำมาใช้ในประเทศไทยทั้งที่ยอมรับอย่างเป็นทางการ หรือ ใช้โดยความเชื่อของคนทั่วไป เพื่อเป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ หรือเลิกใช้ หรือเลือกพัฒนายาเหล่านั้นต่อไป

เรมดิซิเวียร์ (Remdesivir) โดยบริษัท Gilead Science ชื่อทางการค้า Veklury

เดิมทีเรมดิซิเวียร์ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อรักษาโรคตับอักเสบซี และต่อมาได้นำมาใช้ใหม่สำหรับโรคโควิด-19 เรมดิซิเวียร์เป็นยา prodrug ที่เปลี่ยนให้อยู่ในรูปแบบไตรฟอสเฟต เพื่อยับยั้งการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอของไวรัส ข้อมูลในหลอดทดลอง (ตารางที่ 1)^[13] สนับสนุนศักยภาพของเรมดิซิเวียร์ต่อการต้าน SARS-CoV-2 ทำให้มีการศึกษาเพิ่มเติมทางคลินิกของเรมดิซิเวียร์ในการนำมาใช้ใหม่กับโควิด-19 มีการ

ทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized - controlled trial: RCT) หลายการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19^[19-24] และในที่สุดได้รับการอนุมัติโดย US FDA เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 ให้ใช้ในผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก (อายุ 12 ปีขึ้นไป) สำหรับการรักษาโควิด-19 ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง^[6] การอนุมัติให้มีการใช้ เรมดิซิเวียร์โดย US FDA อ้างอิงตามข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 3 การทดลองทางคลินิก คือ 1) การทดลอง ACTT-1^[20] 2) การทดลอง SIMPLE Moderate COVID-19^[21] และ 3) การทดลอง SIMPLE Severe COVID-19 [22] การทดลอง ACTT-1 เป็นการทดลองแบบสุ่ม (RCT) ปกปิดทั้งสองด้าน (double - blinded) ควบคุมด้วยยาหลอกทำการการศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลจำนวน 1,062 ราย ในสหรัฐอเมริกา ยุโรป เม็กซิโก เกาหลี ญี่ปุ่น และสิงคโปร์ การศึกษาได้รับทุนสนับสนุนจาก National Institutes of Health (NIH) ของสหรัฐอเมริกา ตัววัดผลที่สำคัญของการศึกษานี้คือระยะเวลาที่ผู้ป่วยฟื้นจากอาการ (time to recovery) ผลการศึกษาของเรมดิซิเวียร์ขนาด 200 มิลลิกรัม ให้เริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) ตามด้วย 100 มิลลิกรัม เป็นเวลาอีก 9 วัน พบว่าทำให้ระยะเวลาในการฟื้นตัวสั้นลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ค่าเฉลี่ย 10 [95% Confidence Interval (CI) 9-11] เทียบกับ 15 วัน [95% CI 13-18] อัตราส่วนอัตราการฟื้นตัว (1.29, 95% CI 1.12-1.49, $p < 0.001$) ไม่พบความแตกต่างของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious adverse event: SAE) ระหว่างทั้งสองกลุ่ม เมื่อใช้การทดสอบทางสถิติ Kaplan-Meier ประเมินอัตราการตายพบว่า กลุ่มเรมดิซิเวียร์มีอัตราการตาย 6.7% เทียบกับ 11.9% ในกลุ่มยาหลอก ในวันที่ 15 และ 11.4% เทียบกับ 15.2% ตาม

ลำดับ ในวันที่ 29 การทดลอง SIMPLE Moderate COVID-19 เป็นการทดลองระยะที่ 3 (phase 3 trial) ซึ่งเป็นการทดลอง แบบสุ่มไม่ปกปิด (randomized - unblinded) ในหลายประเทศในอเมริกา ยุโรป และ เอเชีย การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัท Gilead Science ทำการศึกษาในผู้ป่วย 584 รายที่มีอาการโรค ปานกลาง คือมีปอดบวมและมีออกซิเจนในเลือด มากกว่า 94% โดยทดสอบการรักษาด้วยยาเรมเดซิเวียร์ เป็นระยะเวลา 5 วัน และ 10 วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่เป็นการรักษาตามมาตรฐาน (standard care) ตัว วัดผลที่สำคัญคือสถานะอาการทางคลินิกในวันที่ 11 หลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าในวันที่ 11 ผู้ป่วย ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเรมเดซิเวียร์ 5 วัน มี สถานะอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นมากกว่าผู้ที่ได้รับการ รักษาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio 1.65, 95% CI 1.09-2.48, $p = 0.02$) แต่ไม่พบความ แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเรมเดซิเวียร์เป็นระยะ เวลา 10 วัน และกลุ่มควบคุม การทดลอง SIMPLE Severe COVID-19 เป็นการทดลองในระยะที่ 3 แบบ สุ่มไม่ปกปิด ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในโรง พยาบาลจำนวน 397 ราย ในสหรัฐอเมริกา ยุโรป และ เอเชีย การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัท Gil- ead Science เป็นการเปรียบเทียบยาเรมเดซิเวียร์ให้ เป็นระยะเวลา 5 วัน และ 10 วัน ในผู้ป่วยระยะรุนแรง ที่มีปอดบวมโดยมีออกซิเจนในเลือด 94% หรือน้อย กว่า โดยมีตัววัดผลที่สำคัญคือสถานะอาการทาง คลินิก 14 วัน ภายหลังการรักษา พบว่าระยะเวลาการ รักษา 5 หรือ 10 วันมีผลประโยชน์ทางคลินิกที่ คล้ายคลึงกัน (เวลาที่มื่อการดีขึ้นทางคลินิกและระยะ เวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล) การทบทวนหลัก ฐานทางวิทยาศาสตร์ของ US FDA จากการทดลอง ทางคลินิก ACTT-1 trial ร่วมกับการทบทวนผลจาก

“SIMPLE” trials สนับสนุนการตัดสินใจของหน่วยงาน ว่าหลักฐานของประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นไป ตามมาตรฐานที่กำหนดไว้สำหรับการอนุมัติยาใหม่ ปัจจุบันมีการใช้ยาเรมเดซิเวียร์กันอย่างแพร่หลายใน หลายประเทศ โดยมีแนวปฏิบัติของสถาบันต่าง ๆ ที่ แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ในระดับ รุนแรงหรือวิกฤติ^[25-26] อย่างไรก็ตามการอนุมัติโลก ยังไม่แนะนำให้ใช้ยาเรมเดซิเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยที่ ติดเชื้อโควิด-19 ในโรงพยาบาลโดยไม่คำนึงถึงความ รุนแรงของโรค จนกว่าจะมีหลักฐานสนับสนุนมากกว่า นี้^[27] ทั้งนี้เป็นการตัดสินใจที่อ้างอิงผลจากการศึกษา แบบ RCT สี่ โครงการ^[20-21, 23-24] รวมทั้งผลจากการ ทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเกี่ยว กับยาที่ใช้ในการรักษาโควิด-19^[28] โดยสรุปว่าหลักฐาน สนับสนุนผลของเรมเดซิเวียร์ต่อการลดอัตราการตาย ความต้องการเครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาในการฟื้น ตัวทางคลินิก ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการกำจัดไวรัสยังไม่เพียงพอและกำลังรอหลัก ฐานเพิ่มเติมจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกโดยเฉพาะ อย่างยิ่งหลักฐานการใช้ในผู้ป่วย เด็ก ผู้สูงอายุ และ สตรีมีครรภ์ ถึงแม้ว่าจะไม่พบหลักฐานว่ามีความเสี่ยง เพิ่มขึ้นจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการ วิจัยแต่จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ เพิ่มเติม องค์การอนามัยโลกให้ความเห็นว่าจะต้องมี หลักฐานที่สนับสนุนผลการรักษาที่มีความสำคัญต่อ ผู้ป่วยอย่างชัดเจนโดยเฉพาะเมื่อยามีราคาค่อนข้างสูง และอีกประการหนึ่งยาอยู่ในรูปแบบที่ให้โดยการฉีด ทางหลอดเลือดเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้ ทั่วไป นอกจากนี้ยาเรมเดซิเวียร์ยังมีข้อห้ามใช้ใน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติอีกด้วย

ถึงแม้ว่ายาเรมเดซิเวียร์จะได้รับการขึ้นทะเบียน ในสหรัฐอเมริกาแล้ว บริษัท Gilead Science ยังคง

ดำเนินการศึกษาต่อเพื่อหาหลักฐานที่จะมาสนับสนุนการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโควิด-19 ทั้งในเด็ก ผู้สูงอายุ หญิงมีครรภ์ รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีไตทำงานผิดปกติ นอกจากนี้ Gilead Science กำลังพัฒนารูปแบบการให้ยาทางการสูดดม (aerosolized solution) เพื่อง่ายต่อการใช้ในผู้ป่วยนอก ได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการน้อยในระยะแรกของการติดเชื้อซึ่งได้เสร็จสิ้นแล้วเมื่อเดือน 22 มีนาคม พ.ศ. 2564 (study ID NCT04539262)^[29] เป็นการศึกษาที่ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ double - blinded, randomized placebo - controlled trial ซึ่งเป็นรูปแบบการวิจัยที่เหมาะสมกับโรคโควิด-19 ในระยะต้นเนื่องจากเป็นโรคที่หายได้เองตามธรรมชาติถึง 80%

ไอเวอร์เมกติน (Ivermectin) โดยบริษัทเมอร์ค ชื่อทางการค้า Vermectin

ไอเวอร์เมกตินเป็นยาที่นำกลับมาใช้ใหม่อีกตัวหนึ่งซึ่งได้รับความสนใจจากนานาชาติเป็นอย่างมากในช่วงหลายเดือนที่ผ่านมา ปัจจุบันยาไอเวอร์เมกตินมีจำหน่ายทั่วโลกสำหรับการรักษาการติดเชื้อปรสิต มีการใช้กันอย่างแพร่หลายมานานหลายทศวรรษ และบรรจุอยู่ใน WHO Essential Medicine List ไอเวอร์เมกติน เป็นที่รู้จักกันในการรักษา onchocerciasis (ตาบอดแถบแม่น้ำ, strongyloidiasis, ascariasis และหิด ส่วนฤทธิ์ต้านไวรัส SARS-CoV-2 ของไอเวอร์เมกตินพบว่าสามารถต้าน SARS-CoV-2 ได้ในหลอดทดลอง (ตารางที่ 1)^[13] ข้อมูลจากการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของยาไอเวอร์เมกติน^[30] ชี้ให้เห็นถึงบทบาทของยาไอเวอร์เมกตินในการป้องกันและรักษาโรคโควิด-19 การวิเคราะห์อภิมานจากการวิจัยทางคลินิก 15 เรื่อง ในผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 2,438 ราย (ฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 25 เมษายน

พ.ศ. 2564) พบว่ายาไอเวอร์เมกตินลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้เฉลี่ย 62% (95% CI 27-81%) เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานที่ไม่มียาไอเวอร์เมกติน (RR 0.38, 95% CI 0.19-0.73) ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.3% เทียบกับ 7.8% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามคุณภาพของหลักฐานนี้ ผู้ศึกษาประเมินให้ความมั่นใจปานกลาง (moderate certainty) นอกจากนี้การวิเคราะห์อภิมานของการป้องกันโรคของไอเวอร์เมกตินจากการวิจัยทางคลินิก 3 เรื่องในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 738 คน พบว่าการป้องกันโรคของไอเวอร์เมกตินในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์และผู้สัมผัสเชื้อโควิด-19 อาจช่วยลดความเสี่ยงของการติดเชื้อได้ถึง 86% (79-91%) (RR 0.14, 95% CI 0.09-0.21) แต่ผู้ศึกษาให้ความมั่นใจในคุณภาพของหลักฐานในระดับต่ำ เนื่องจากมีข้อจำกัดในรูปแบบการวิจัย และมีจำนวนการวิจัยที่รวมอยู่ในการวิเคราะห์เพียงแค่ 3 รายงานเท่านั้น ส่วนผลลัพธ์รอง เช่น ความจำเป็นในการใช้เครื่องช่วยหายใจ จากคุณภาพของหลักฐานนั้น ผู้ศึกษาให้ความมั่นใจในระดับที่ต่ำมาก ซึ่งบ่งชี้ว่าในประเด็นนี้ ยาไอเวอร์เมกตินอาจไม่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคโควิด-19

ข้อมูลล่าสุด (ทางออนไลน์: <http://c19ivermectin.com/>) ivermectin สำหรับ COVID-19: การวิเคราะห์อภิมานแบบตามเวลาจริง (real time) ของการศึกษาวิจัย 61 โครงการ ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 19,432 ราย พบว่าการรักษาและป้องกันโรคในระยะเริ่มต้นดีขึ้น 74% และ 85% ตามลำดับ โดยมี RR 0.26 (0.16-0.43) และ 0.15 (0.09-0.250) ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาแบบ RCT เท่านั้น พบว่ามีอยู่เพียง 23 โครงการ และพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 62% (RR 0.38, 95% CI 0.27-0.53) สำหรับการรักษาที่ล่าช้า (late treatment) พบว่าดีขึ้น 46% จากรายงาน 23

โครงการ อัตราการตายดีขึ้น 68% แม้ว่าจำนวนของการป้องกันและอัตราการตายจะสอดคล้องกับการพบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานข้างต้น^[30] แต่ประเด็นเรื่องหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำยังคงเป็นปัญหาในการตีความอยู่ดี

องค์การอนามัยโลกยังไม่แนะนำให้ใช้ยาไอเวอร์แม็กดินในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ยกเว้นในบริบทของการทดลองทางคลินิกเท่านั้น^[2] จนถึงปัจจุบันหลักฐานข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ไอเวอร์แม็กดินในการรักษาโควิด-19 ก็ยังสรุปไม่ได้^[14-15] ผลของยาไอเวอร์แม็กดินต่อการตาย การช่วยหายใจ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล รวมทั้งการกำจัดไวรัสยังไม่ชัดเจน หลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันมีความน่าเชื่อถือในระดับต่ำมาก เพราะการศึกษาส่วนใหญ่มีการวัดผล การทดลองที่ไม่แม่นยำ และมีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง รวมทั้งมีความกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงของอคติจากรูปแบบการศึกษาและอคติในการตีพิมพ์^[2] การศึกษาในอนาคตควรเน้นที่คุณภาพและการออกแบบการศึกษาแบบ RCT และเลือกตัววัดผลให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงที่ต่างกัน และอาจต้องมีการศึกษาหาขนาดยาเพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับโรคโควิด-19^[31] ขณะนี้ทางคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กำลังเร่งศึกษาวิจัยยาไอเวอร์แม็กดินในผู้ป่วยโควิด-19 จำนวนมาก โดยรูปแบบการศึกษาจะมีการเปรียบเทียบกับยาใหม่และยาเก่าโดยใช้ยาไอเวอร์แม็กดินร่วมกับยาฟาวิพิราเวียร์เปรียบเทียบกับสูตรยาเดิม^[32] ในขณะเดียวกัน มหาวิทยาลัยออกซฟอร์ดได้เพิ่มไอเวอร์แม็กดินเข้าไปในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ - PRINCIPLE trial สำหรับโควิด-19 ซึ่งคงจะให้ความชัดเจนมากขึ้นถึงบทบาทของไอเวอร์แม็กดินในการรักษาโควิด-19

อย่างไรก็ตาม บริษัทเมอร์ค (Merck) ผู้ผลิตยาได้เตือนการใช้ยานี้ในการรักษาโควิด-19 โดยระบุว่า “ทางบริษัทไม่เชื่อว่าข้อมูลที่มีอยู่สนับสนุนด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาไอเวอร์แม็กดินหากใช้เกินกว่าปริมาณและนอกเหนือกลุ่มประชากรที่ระบุไว้ในข้อมูลแนะนำการใช้ยาที่ได้รับการรับรองจากหน่วยงานกำกับดูแล”^[33]

ฟาวิพิราเวียร์ (Favipiravir) โดยบริษัท Fujifilm Toyama Chemical ชื่อทางการค้า Avigan, Avifavir

ฟาวิพิราเวียร์ เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติสำหรับใช้หวัดใหญ่ (influenza) ในประเทศญี่ปุ่นในปี พ.ศ. 2557 ฟาวิพิราเวียร์เป็นยาต้านไวรัสที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส SARS-CoV-2 การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าฟาวิพิราเวียร์สามารถลดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยมีค่า half-maximal effective concentration (EC_{50}) ที่ $61.88 \mu M$ และมี half-cytotoxic concentration (CC_{50}) $> 400 \mu M$ และ SI > 6.46 ค่าที่ห่างกันมากของ CC_{50} และ EC_{50} บ่งชี้ว่าสามารถใช้ฟาวิพิราเวียร์ในขนาดสูงได้อย่างปลอดภัย^[19]

ได้มีการพัฒนายาฟาวิพิราเวียร์ (Avifavir) โดยทำการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วยอาการปานกลางในรัสเซีย^[34] โดยใช้ฟาวิพิราเวียร์ ในขนาด 1,600 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 ครั้ง ในวันแรก ตามด้วยขนาด 600 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 ครั้ง ในวันที่ 2-14 หรือให้ในขนาด 1,800 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 ครั้ง ในวันแรก ตามด้วย 800 mg ในวันที่ 2-14 พบว่าให้ผลเป็นที่น่าพอใจเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาตามมาตรฐาน (คลอโรควินหรือ lopinavir/ritonavir หรือไม่ได้รับยาต้านไวรัสใด ๆ) การศึกษานำร่องนี้ มีผู้เข้าร่วมการ

ศึกษา 60 ราย (20 ราย ในแต่ละกลุ่ม) พบว่า 62.5% ในกลุ่มที่ได้ยาฟาวิพิราเวียร์ ไม่พบเชื้อภายใน 4 วัน เมื่อเทียบกับ 30% ในกลุ่มควบคุม ($p = 0.018$) อาการไข้ในกลุ่มที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์หายเร็วกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีค่ามัธยฐาน 2 วัน เทียบกับ 4 วัน ($p = 0.007$) ผลจากการศึกษานำร่องนี้ ทำให้กระทรวงสาธารณสุขของรัสเซียอนุมัติให้ใช้ยา avifavir เป็นยาที่ใช้รักษาโควิด-19 ภายใต้สถานการณ์ฉุกเฉิน (EUA) และกำหนดให้มีการดำเนินการวิจัยต่อในระยะ 3 (phase 3 clinical trial) โดยมีการปรับขนาดยา loading dose เป็น > 44 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม น้ำหนักตัว เป็นระยะเวลา 10 วัน ขณะนี้ยังไม่พบรายงานผลของการศึกษา

มีการศึกษาอีกหลายการศึกษา^[35-41] ที่เป็น RCT ซึ่งได้ประเมินประสิทธิผลของยาฟาวิพิราเวียร์เปรียบเทียบกับยาที่ใช้รักษาตามมาตรฐานของแต่ละสถาบัน ที่ทำการศึกษา เช่น คลอโรควิน, arbidol, lopinavir/ritonavir, baloxavir marboxil, darunavir/cobicistat และ tocilizumab การศึกษาเหล่านี้ใช้ขนาดยาและระยะเวลาที่แตกต่างกัน ในแต่ละการศึกษามีขนาดของตัวอย่างที่ค่อนข้างจำกัด การติดตามผลก็มีความแตกต่างกัน จาก 14 ถึง 30 วัน อาการของโรคจากอาการน้อยถึงอาการรุนแรง การศึกษาเหล่านี้ให้ผลที่แตกต่างกันและขัดแย้งกันในบางประเด็นทำให้ตัดสินใจยากกว่าควรที่จะใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาโควิด-19 หรือไม่

ได้มีรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของยาฟาวิพิราเวียร์ 2 ฉบับ^[42-43] รายงานแรกที่จะกล่าวถึงเป็นการทบทวนรายงาน 11 ฉบับ^[42] ในจำนวนผู้ป่วย 1,019 ราย ที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง โดยการศึกษาที่ใช้ในการทบทวนและวิเคราะห์นี้ เป็น RCT 4 โครงการ^[34-35,37,39] และ มีการ

ศึกษาที่เป็นรูปแบบ before-after, non-randomized - controlled trial^[44] ที่เหลืออีก 6 โครงการ เป็น observational study หรือ case series^[45-50] ผลของการวิเคราะห์อภิมานพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ สามารถกำจัดไวรัสได้เร็วกว่ากลุ่มควบคุมในวันที่ 7 หลังการรักษา (odds ratio OR 2.49, 95% CI 1.19-5.22) แต่ไม่แตกต่างกันในวันที่ 14 ส่วนอาการทางคลินิกดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมทั้งวันที่ 7 และวันที่ 14 (OR 1.60, 95% CI 1.03-2.49 และ OR 3.03, 95% CI 1.17-7.80 ตามลำดับ) การทบทวนนี้แสดงว่ายาฟาวิพิราเวียร์สามารถกำจัดไวรัสได้ภายใน 7 วัน และทำให้มีอาการทางคลินิกดีขึ้นภายใน 14 วัน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตามผู้ทบทวนประเมินหลักฐานมีความเสี่ยงสูงต่ออคติและคุณภาพของข้อมูลถูกประเมินว่ามีความเชื่อมั่นต่ำ (low certainty)

การทบทวนอีกฉบับ^[43] เป็นการทบทวนจากรายงานการวิจัยทางคลินิกที่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมด้วยยาต้านไวรัสชนิดอื่นจำนวน 9 โครงการ รวมผู้ป่วย 827 ราย โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มไม่ปกปิด (open randomized clinical trial) ยกเว้นฉบับเดียวที่ไม่มีการสุ่ม^[44] การวิจัยทำในประเทศจีน รัสเซีย โอมาน อียิปต์ ญี่ปุ่น และ อินเดีย พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสำหรับในช่วงเวลาการติดตาม 7 วัน (RR 1.24, 95% CI 1.09-1.41, $p = 0.001$) ถึงแม้ว่าฟาวิพิราเวียร์จะมีแนวโน้มในการกำจัดไวรัสได้มากกว่ากลุ่มควบคุมในวันที่ 14 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.11, 95% CI 0.98-1.25, $p = 0.094$) การวิเคราะห์อภิมานนี้ไม่พบความต่างในความต้องการออกซิเจน หรือการย้ายเข้า ICU หรือ การเกิดอาการ

ไม่พึงประสงค์ หรือ อัตราการตาย การเริ่มให้ฟาวิพิราเวียร์อาจเป็นสาเหตุของประสิทธิผลที่ต่ำในการทดลองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางได้ อาจต้องมีการพิจารณาเริ่มยาฟาวิพิราเวียร์ให้เร็วขึ้นทันทีที่รู้ผลการวินิจฉัย หรือมีอาการ^[37]

จะเห็นได้ว่าการวิเคราะห์เลือกเฉพาะการศึกษาแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบเท่านั้น^[43] โดยไม่ได้รวมการศึกษาแบบ observation ทำให้ผลของการกำจัดไวรัสของยาฟาวิพิราเวียร์กำลังยังสรุปผลไม่ได้ อย่างไรก็ตาม ผลของการทดลองและวิเคราะห์จากรายงานทั้งสองฉบับมีผลที่สอดคล้องกันในเรื่องของอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาต้านไวรัสอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษามาตรฐานของแต่ละแห่ง และพบว่าการให้ยาฟาวิพิราเวียร์เร็วในช่วงแรกของโรค จะมีประสิทธิผลดีในการรักษาโควิด-19^[37] อย่างไรก็ตาม ผลของการทดลองและวิเคราะห์ทั้งสองฉบับควรมีการตีความอย่างระมัดระวังเนื่องจากมีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรกคือ การออกแบบการศึกษา และตัววัดผลเปรียบเทียบในการศึกษาทางคลินิกแต่ละครั้งแตกต่างกันออกไป ประการที่สอง จำนวนการศึกษาและผู้ป่วยมีจำกัด ประการที่สาม ขนาดยาและระยะเวลาการใช้ฟาวิพิราเวียร์แตกต่างกันระหว่างการศึกษา ประการที่สี่ คำจำกัดความของอาการดีขึ้นทางคลินิกแตกต่างกันระหว่างการศึกษา จำเป็นต้องหาหลักฐานเพิ่มเติมโดยเฉพาะอย่างยิ่งการหาขนาดยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษา และศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคที่ต่างกัน การทดลองทางคลินิกควรเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ เพื่อให้ได้ความชัดเจนในประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฟาวิพิราเวียร์ และเพื่อยืนยันบทบาทของฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยในระยะต่างๆ ของความรุนแรงของ

โรคโควิด-19

ถึงแม้ว่าหลายประเทศได้ตัดสินใจใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาโควิด-19 ในเวชปฏิบัติแล้ว แต่ก็ไม่ควรจะเป็นเหตุผลในการหยุดวิจัยเพื่อหาหลักฐานที่แน่ชัดว่ายาฟาวิพิราเวียร์มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโควิด-19 มากพอหรือไม่ การศึกษาในขั้นต่อไปควรพัฒนาอย่างเป็นระบบเพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนต่อไป ขณะนี้มีการศึกษาที่ขึ้นทะเบียนใน Clinicaltrial.gov^[29] ไว้มากกว่า 50 โครงการ อีกไม่นานคงมีข้อมูลเพิ่มขึ้นโดยมีการศึกษาหลายเรื่องที่วางแผนทำในผู้ป่วยโควิด-19 ทั้งที่มีอาการน้อยและมีอาการรุนแรง และมีรูปแบบการวิจัยที่เป็น RCT ที่มีขนาดใหญ่

แอนโดรกราโฟไลด์ (Andrographolide) สารสกัดฟ้าทะลายโจร

แอนโดรกราโฟไลด์เป็นส่วนประกอบสำคัญของสารสกัดจากฟ้าทะลายโจร มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศจีนและประเทศไทยสำหรับการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน โดยมีหลักฐานจากผลการศึกษาทางคลินิกรองรับอยู่มากพอสมควร^[50-56] ต่อมาพบว่าแอนโดรกราโฟไลด์มีศักยภาพที่จะเป็นยาต้านไวรัสโควิด-19 ที่มีประสิทธิผล โดยพิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ซึ่งรวมถึงฤทธิ์ต้านไวรัสฤทธิ์ต้านการอักเสบ และการปรับภูมิคุ้มกัน^[57-58] รวมทั้งด้านความปลอดภัย^[59-60] การศึกษาในหลอดทดลอง^[13,17] เมื่อเร็ว ๆ นี้ให้หลักฐานที่สนับสนุนศักยภาพของแอนโดรกราโฟไลด์เพื่อพัฒนาให้เป็นยารักษาโควิด-19 (repurposed drug) อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการศึกษาทางคลินิกของแอนโดรกราโฟไลด์ในโรคโควิด-19 น้อยมาก ทั้ง ๆ ที่ได้บรรจุอยู่ในแนวทางการรักษาของคณะกรรมการสุขภาพแห่งชาติจีนสำหรับโควิด-19 ตามหลักการสมุนไพรจีนแผน

โบราณ^[61] และยังอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของไทย สำหรับการรักษาโควิด-19^[18,62] หลักฐานทางคลินิกที่มีอยู่อ้างอิงจากรายงานสองฉบับที่ชี้ให้เห็นถึงศักยภาพของแอนโดรกราโฟไลด์ในการรักษาโรคโควิด-19

รายงานแรกเป็นการวิจัยในประเทศไทย ประกอบด้วย การศึกษานำร่องและการศึกษาย้อนหลัง cohort study การศึกษานำร่องเป็นการหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยอาการรุนแรงน้อยจำนวน 6 ราย พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มีแอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการรักษามาตรฐาน เป็นระยะเวลา 5 วัน ลดอาการไข้ ไอ เจ็บคอ เสมหะและความรุนแรงของอาการปวดศีรษะได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีระดับเอนไซม์ของตับ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น 1.7 เท่าของค่าปกติ และหนึ่งราย มี ALT และ aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้นแต่ไม่เกินค่าปกติ และกลับสู่ค่าปกติเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา^[63] ได้นำขนาดยาจากการศึกษานำร่องนี้ไปใช้ในการศึกษาต่อมาซึ่งทำในหลายโรงพยาบาล โดยมีรูปแบบการวิจัยเป็น retrospective cohort study^[63] ในผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 835 ราย โดยผู้ป่วย 309 รายได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มีสารแอนโดรกราโฟไลด์ในขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ให้เป็นระยะเวลา 5 วัน ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีผู้ป่วย 526 รายอยู่ในกลุ่มควบคุมโดยได้รับการดูแลตามมาตรฐานเท่านั้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะปอดอักเสบ 3 ราย (0.97%) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร มีถึง 77 ราย (14.64%) ที่มีภาวะปอดอักเสบหรือต้องใส่ท่อหายใจ ผู้วิจัยสรุปว่าฟ้าทะลายโจรสามารถลดโอกาสการเกิดปอดอักเสบได้ถึง 94.3% การศึกษาย้อนหลังนี้ได้ให้ข้อมูลสำคัญ โดยแสดงให้เห็นถึง

ศักยภาพของสารสกัดฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งการลุกลามของโรคที่รุนแรงขึ้นในการรักษาผู้ป่วยอาการรุนแรงน้อย อย่างไรก็ตามต้องมีความระมัดระวังในการแปลผลของการศึกษานี้เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง cohort study ทำให้มีความกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงสูงของอคติจากรูปแบบการวิจัย ทำให้คุณภาพของหลักฐานจัดอยู่ในระดับความน่าเชื่อถือระดับต่ำมาก ผู้วิจัยของการศึกษานี้ตระหนักถึงความเสี่ยงของอคติในการศึกษา และมองเห็นถึงความจำเป็นในการทำวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลของการวิจัยนี้ โดยการออกแบบการวิจัยเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อลดความเสี่ยงของอคติและเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือของการศึกษาให้มากขึ้น

รายงานที่สองเป็นการวิจัยในประเทศจีนเป็นการศึกษาแบบสุ่มไม่ปกปิดทำการศึกษาในหลายศูนย์วิจัย และมีกลุ่มควบคุม (multicenter, open randomized controlled trial)^[64] ยาที่ทดสอบคือ Xiyanping (XYP) ซึ่งเตรียมจากฟ้าทะลายโจร และสารประกอบที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลักคือแอนโดรกราโฟไลด์ การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 130 ราย โดย 65 รายได้รับยา XYP ทางหลอดเลือดดำ (IV) โดยมีสารแอนโดรกราโฟไลด์ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (สูงสุด 500 มิลลิกรัม) เป็นระยะเวลา 7-14 วัน ร่วมกับการดูแลมาตรฐาน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับการดูแลมาตรฐานอย่างเดียว ระยะเวลาติดตามผลคือ 28 วัน ตัววัดผลสำคัญคือ ระยะเวลาของการหายจากอาการป่วยโดยสมบูรณ์ (complete symptom resolution time) พบว่าในกลุ่ม XYP หายเร็วกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (8.33 เทียบกับ 11.86 วัน, $p = 0.008$) XYP ลดระยะเวลาในการกำจัดไวรัสลงอย่างชัดเจน (7.97 เทียบกับ 12.23 วัน, $p < 0.001$) มีผู้ป่วย 6 ราย

ในกลุ่มควบคุมมีอาการรุนแรงขึ้นในระหว่างการศึกษา ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย XYP ไม่มีมีอาการรุนแรงขึ้นเลย ผู้วิจัยสรุปว่า XYP มีประสิทธิภาพในการส่งเสริมการฟื้นตัวจากโควิด-19 และหยุดยั้งการพัฒนาความรุนแรงของโรค อย่างไรก็ตามผู้วิจัยระบุถึงข้อจำกัดของการวิจัยนี้ในเรื่องของรูปแบบการวิจัยซึ่งอาจมีผลต่อความเสี่ยงของอคติได้และขนาดของตัวอย่างการวิจัย และเน้นถึงความจำเป็นที่ต้องมีการทำวิจัยต่อโดยลดความเสี่ยงของการเกิดอคติด้วยการออกแบบการวิจัยให้ดีขึ้นและมีขนาดตัวอย่างที่เพียงพอเพื่อยืนยันผลการวิจัยต่อไป

แอนโดรกราโฟไลด์เป็นสารสกัดจากฟ้าทะลายโจร ซึ่งหาได้ง่าย ราคาถูก และโดยทั่วไปขนาดยาที่แก้ไขหรือแก้หวัดจะค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็ต้องมีการระมัดระวังในเรื่องของผลต่อดับและไต เมื่อใช้ในขนาดยาที่สูงขึ้นในโควิด-19 และควรมีความระมัดระวังในการใช้โดยไม่มีข้อจำกัด เนื่องจากมีรายงานของไตวายเฉียบพลันเมื่อใช้ในขนาดที่สูงในโรคอื่น^[65] ขณะนี้ข้อมูลทดลองทางคลินิกของการใช้ฟ้าทะลายโจรในโควิด-19 ยังจำกัดมาก ถึงแม้จะมีจำนวนคนใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาโควิด-19 ในประเทศไทยมากพอสมควรในขณะนี้ แต่ก็ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบ และที่น่ายกย่องคือ ยาฟ้าทะลายโจรที่มีในท้องตลาดมีความหลากหลายในปริมาณของแอนโดรกราโฟไลด์ ผลของการศึกษาทั้งสองบ่งชี้ไปในทางเดียวกันคือแอนโดรกราโฟไลด์สามารถหยุดยั้งหรือลดการพัฒนาความรุนแรงของโรคได้ อย่างไรก็ตามก็มีข้อสังเกตว่าปริมาณยาที่ใช้ระหว่างการศึกษาของสองโครงการนี้แตกต่างกันมาก รวมทั้งการบริบาลก็ต่างกัน อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาหาขนาดยา เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการรักษาในระยะต่าง ๆ ของโรคโควิด-19 (ภาพที่ 1) นักวิจัยของ

การศึกษาทั้งสองโครงการนี้ต่างให้ความเห็นว่า ควรมีการทำการวิจัยต่อไป เพื่อยืนยันผลการศึกษาค้างนี้ โดยควรมีการออกแบบการวิจัยที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่ออคติ มีคุณภาพของข้อมูลสูงและมีขนาดตัวอย่างที่มากพอที่จะให้ความมั่นใจในการยืนยันผลการรักษา และหากผลยืนยันว่าแอนโดรกราโฟไลด์สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะรุนแรงหรือภาวะปอดบวมของโควิด-19 ได้ ยาแอนโดรกราโฟไลด์จะเป็นยาที่มีคุณประโยชน์ต่อมวลมนุษยชาติอย่างแน่นอน เพราะขณะนี้ยังไม่มียาต้านไวรัสตัวไหนที่ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลกว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะรุนแรงของโรคได้ ไม่ว่าจะเป็น เรมดิซิเวียร์ ไอเวอร์เมกติน หรือ ฟาวิพิราเวียร์ ทั้ง ๆ ที่ยาต้านไวรัสทั้งสามชนิดนี้มีการศึกษามากกว่าแอนโดรกราโฟไลด์หลายเท่า แต่ด้วยคุณภาพของข้อมูล หรือข้อมูลที่ยังไม่เพียงพอที่จะตอบคำถามสำคัญต่อผู้ป่วยโควิด-19 จึงทำให้องค์การอนามัยโลกยังไม่แนะนำให้ใช้รักษาโควิด-19 แต่ให้ใช้ในการวิจัยเท่านั้น ขณะนี้การรักษาในระยะแรกจึงจำกัดอยู่ที่การรักษาตามอาการ

โดยสรุป การนำยาเก่าที่ได้รับการอนุมัติทางคลินิกกลับมาใช้ใหม่เพื่อรักษาโรคโควิด-19 เป็นวิธีการที่รวดเร็วกว่าการพัฒนาใหม่ แต่หากจะให้ใช้ได้ผล มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย จะต้องมีหลักฐานที่มีคุณภาพและจำนวนผู้ถูกทดลองเพียงพอที่จะยืนยันว่าผลลัพธ์ที่มีความสำคัญต่อผู้ป่วยโควิด-19 ซึ่งอาจขึ้นกับช่วงเวลาของการเจ็บป่วย ถ้าหากมีคุณสมบัติเป็นยาต้านไวรัสก็จะมีบทบาทสำคัญมากที่สุดในช่วงแรก ๆ ในขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของไวรัส การพัฒนาที่นำกลับมาใช้ใหม่จำเป็นต้องใช้มาตรฐานการทำวิจัยเช่นเดียวกับการพัฒนาใหม่ในการเก็บข้อมูล ข้อมูลควรแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย การ

ออกแบบการศึกษาที่ดี ขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมรวมทั้งการวางแผน การพัฒนายาทางคลินิกและการประสานงานของการวิจัยทางคลินิกจึงมีความสำคัญ โดยต้องเป็นการวิจัยที่คำนึงถึงคุณภาพของข้อมูลและจริยธรรมของการวิจัย

ความจำเป็นเร่งด่วนในการรักษาระหว่างการระบาด อาจทำให้การตีความผลลัพธ์ของการรักษาลับสนหากไม่ได้รวบรวมและควบคุมข้อมูลอย่างระมัดระวัง โควิด-19 เป็นโรคที่หายได้เองถึง 80% การศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุมโดยเฉพาะในระยะแรกของโรคจึงทำให้ไม่สามารถนำไปสู่ข้อสรุปที่แน่ชัดของประสิทธิผลของยาได้ สถานการณ์การระบาดไม่ควรทำให้เราต้องยอมรับผลการวิจัยที่ไม่มีคุณภาพและยอมจำนนต่อความไม่ถูกต้องทางวิทยาศาสตร์และผิดจริยธรรมการวิจัย ส่วนการอนุญาตให้เข้าถึงการไ้ยารักษาโดยที่ยังไม่มีผลรับรองประสิทธิผลที่ชัดเจนอาจทำให้ในที่สุดไม่ทราบประสิทธิผลของยาและผลประโยชน์ที่แท้จริง ซึ่งประโยชน์อาจจะมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้นก็ได้ ถ้าไม่มีการศึกษาที่เหมาะสมแพทย์จะไม่มีหลักฐานที่จะใช้เป็นฐานในการตัดสินใจ และ แพทย์คงจะตัดสินใจยากขึ้น หากยาามีผลข้างเคียง ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงโดยไม่มีหลักฐานว่ายามีประโยชน์ทางคลินิกหรือไม่

References

1. Plipat T. 80% of COVID-19 patients present with mild symptoms and 30% of these patients are asymptomatic only 20% need hospitalization. [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20]; Available from: <https://www.hfocus.org/content/2020/04/18886> (in Thai)
2. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. [Internet]. 2021 [cited: 2021 Jun 26]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
3. Siddiqi H, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical -therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395 (10229):1054-62.
5. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockage for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;111:102452
6. The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19. [Internet]. FDA News release October 22, 2020. [cited 2021 Jul 20]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
7. NIH. COVID-19 treatment guidelines. [Internet]. 24 May 2021. [cited: 2021 May 30]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
8. White NJ. Guidelines should not pool evidence from uncomplicated and severe COVID-19. *Lancet*. 2021;397:1262-3.
9. Lu H. Drug treatment option for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69-71.
10. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.
11. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed & Pharmacother*. 2020;129(8):110493.
12. 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 Res*. 2020;178:104787.
13. Kanjanasirirat P, Suksatu A, Manopwisedjaroen S, Munyoo B, Tuchinda P, Jearawuttanakul K, Seemakhan S, Charoensutthivarakul S, Wongtrakongate P, Rangkasene N, Pitiporn S, Waranuch N, Chabang N, Khemawoot P, Sa-Ngiamsumton K, Pewklai Y, Thongsri P, Chutipongtanate S, Hongeng S, Borwornpinyo S, Thitithanyanont A. High-content screening of Thai medicinal plants reveals Boesenbergia rotunda extract and its component panduratin A as anti-SARS-CoV-2 agents. *Sci Rep*. 2020;10(1):19963.
14. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) Update:

- FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. [Internet]. June 2020 [cited 2021 Jun 26]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>.
15. Matchon online. Dr. Surachoke Tangwiwat, FDA warns not to use ivermectin to treat COVID-19. [Internet]. Jun 30, 2021 [cited 2021 Jun 30]; Available from: https://www.matchon.co.th/covid19/covid19-alert/news_2803628 (in Thai)
 16. Department of medical service. Guidelines for medical practice, diagnosis, care and prevention of hospital infections in the case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet]. Jul 21, 2021 [cited 2021 Jul 30]; Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640625085440AM_CPG_COVID_v.15_n%2020210625.pdf (in Thai)
 17. Sa-Ngiamsumtorn K, Suksatu A, Pewklang Y, Thongsri P, Kanjanasirirat P, Manopwisedjaroen S, Charoensuthivarakul S, Wongtrakongate P, Pitiporn S, Chaoprecha J, Kongsomros S, Jearawuttanakul K, Wannalo W, Khemawoot P, Chutipongtanate S, Borwornpinyo S, Thitithanyanont A, Hongeng S. Anti-SARS-CoV-2 Activity of *Andrographis paniculata* extract and its major component andrographolide in human lung epithelial cells and cytotoxicity evaluation in major organ cell representatives. *J Nat Prod*. 2021;84(4):1261-70.
 18. The Government Gazette, Volume 138, Special Section 120 Ngor, dated June 4, 2021. (in Thai)
 19. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71
 20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, de Castilla DL, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
 21. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Turnier PL, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM, GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-57.
 22. Goldman J, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A, GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37
 23. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Karim QA, Alejandria MM, García CH, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Periago MR, Hanna PA, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancorienne L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Rubio MLM, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Rüttingen JA, Swaminathan S. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 -interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
 24. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-78.
25. National Institute of Health. Remdesivir: COVID-19 treatment guideline. [Internet]. April 21, 2021 [cited July 5, 2021]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>
26. Rochwerf B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, Bartoszko J, Brignardello-Petersen R, Ergon B, Ge L, Geduld H, Gershengorn HB, Manai H, Huang M, Lamontagne F, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kurian L, Kwizera A, Murthy S, Qadir N, Siemieniuk R, Silvestre MA, Vandvik PO, Ye Z, Zeraatkar D, Guyatt G. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2020;370:m2924.
27. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. [Internet]. 2021 [cited July 10, 2021]; Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
28. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, Pardo-Hernandez H, Qasim A, Martinez JPD, Rochwerf B, Lamontagne F, Han MA, Liu Q, Agarwal A, Agoritsas T, Chu DK, Couban R, Cusano E, Darzi A, Devji T, Fang B, Fang C, Flottorp SA, Foroutan F, Ghadimi M, Heels-Ansdell D, Honarmand K, Hou L, Hou X, Ibrahim Q, Khamis A, Lam B, Loeb M, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Neary JD, Rada G, Riaz IB, Sadeghirad B, Sekercioglu N, Sheng L, Sreekanta A, Switzer C, Tendal B, Thabane L, Tomlinson G, Turner T, Vandvik PO, Vernooij RW, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Ye Z, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980
29. ClinicalTrials.gov. [Internet]. April 21, 2021 [cited July 5, 2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Covid19&term=Remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=>
30. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther*. 2021;28(4):e434-60.
31. Schmith VD, Zhou J, Lobmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762-5.
32. Bangkok Business News. Quality of life team, Get to know Ivermectin, a parasitic drug repurposing to anti-COVID drug Can it really help? [Internet]. 1 Jul 2021 [cited July 5, 2021]; Available from: <https://www.bangkokbiznews.com/news/detail/946317> (in Thai)
33. BBC News Thai. Ivermectin, a parasitic drug. [Internet]. March 28, 2021 [cited July 10, 2021]; Available from: <https://www.bbc.com/thai/international-56549526>
34. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, Lomakin NV, Merkulova EA, Papazova NA, Pavlikova EP, Savchuk NP, Simakina EN, Sitdekov TA, Smolyarchuk EA, Tikhomolova EG, Yakubova EV, Ivachtchenko AV. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect. Dis*. 2021;73(3):531-4.
35. Chen PJ, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *J Infect*. 2021;82(5):186-230
36. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, Elghazaly H, Ebeid FF, Sherief AF, Elgaafary M, Fawzy E, Hassany SM, Riad AR, TagelDin MA. Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial. *Sci. Rep*. 2021;11:1-7
37. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, Mutoh Y, Homma Y, Terada M, Ogawa T, Kashizaki F, Yokoyama T, Koba H, Kasahara H, Yokota K, Kato H, Yoshida J, Kita T, Kato Y, Kamio T, Kodama N, Yujiro Uchida Y, Ikeda N, Shinoda M, Nakagawa A, Nakatsumi H, Horiguchi T, Iwata M, Matsuyama A, Banno S, Koseki T, Teramachi M, Miyata M, Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Taniguchi S, Lim CK, Saijo M, Imai T, Yoshida H, Kabata D, Shintani A, Yuzawa Y, Kondo M. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e01897-20.
38. Khamis F, Naabi HA, Lawati AA, Ambusaidi Z, Sharji MA, Barwani UA, Pandak N, Balushi ZA, Bahrani MA, Salmi IA, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis* 2021;102:538-43
39. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, Luo R, Yang X, He L, Lu X, Zhao Q, Liang T, Qiu Y. Clinical outcomes and

- plasma concentrations of Baloxavir Marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur. J. Pharmaceut.Sci.* 2020;157:105631
40. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, Kadam J, Wu W, Caracta CF, Tandon M. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;103:62-71
 41. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, Chen G, Wang K, Yu J, Wu Z, Chen X, Wang G. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multi center trial in a small sample size. *Biomed. Pharmacother.* 2021;133
 42. Manabe T, Kambaysshi D, Akatsu H, Kudo K. favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC infect Dis* 2021;21:489
 43. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep.* 2021;11:11022.
 44. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* 2020;6(10):1192-8
 45. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N, COVID-UTH Study Group. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care.* 2020;24(1):392.
 46. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care.* 2020;413(1):413.
 47. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a multi-center observational study. *medRxiv.* doi: 10.1101/2020.06.24.20133249.
 48. Murohashi K, Hagiwara E, Kitayama T, Yamaya T, Higa K, Sato Y, Otoshi R, Shintani R, Okabayashi H, Ikeda S, Niwa T, Nakazawa A, Oda T, Okuda R, Sekine A, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Iwasawa T, Kaneko, T, Ogura T. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe COVID-19 pneumonia: A report of 11 cases. *Respir Investig.* 2020;S2212-5345(20):30117-9.
 49. Başaran NC, Uyaroglu OA, Telli Dizman G, Özişik L, Şahin TK, Taş Z, İnkaya AC, Sarahan S, Alp S, Apla A, Metan G, Zarakol P, Guven GS, Oz SG, Topeli A, Uzun O, Akova M, Unal S. Outcome of non-critical COVID-19 patients with early hospitalization and early antiviral treatment outside the ICU. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):411-20
 50. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Ekele D, Varim C, Aydin A, Koroglu M, Karabay O. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66 Suppl 2(Suppl 2):65-70.
 51. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomed.* 1999;6(4):217-23.
 52. Hancke J, Burgos R, Cáceres D, Wikman GK. 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.
 53. Malchior J, Palm S, Wikman GK. Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold - a pilot trial. *Phytomed.* 1997;3(4):315-8.
 54. Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Theerapong S, Chantrakul C, Boonroj P, Punkrut W, Espalakorn W, Boontaeng N, Taechaiya S, Petcharoen S. Efficacy of *Andrographis paniculata*, Nees for pharyngotonsillitis in adults. *J Med Assoc Thailand.* 1991;74(10):437-42.
 55. Malchior J, Spassov AA, Ostrovskij OV, Bulanov AE, Wikman GK. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographis paniculata* herba Nees extract fixed combination (Kan Jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomed.* 2000;7(5):341-5.
 56. Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC, Negi MPS, Saxena VS, Joshua AJ, Vijayabalaji V, Goudar KS, Venkateshwarlu K, Amit A. A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold) in patients

- with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytomed.* 2009;17(3-4):178-85.
57. Gupta S, Mishra KP, Ganju L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. *Arch Virol.* 2017;162(3):611-23.
58. Puri A, Saxena R, Saxena RP, Saxena KC, Srivastava V, Tandon JS. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *J Nat Prod.* 1993;56(7):995-9.
59. Coon JT, Ernst E. *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: a systematic review of safety and efficacy. *Plant Med.* 2004;70:293-8.
60. Worakunphanich W, Thavorncharoensap M, Youngkong S, Thadanipon K, Thakkinstant A. Safety of *Andrographis paniculata*: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2021;30(6):727-39.
61. Wang C, Sun S, Ding X. The therapeutic effects of traditional Chinese medicine on COVID-19: a narrative review. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(1):35-45.
62. Yearsley C. Thailand approves Asian herb *andrographis* to treat COVID-19. American Botanical Council, *HerbalGram.* 2021;129:35-7
63. Benjapolpitak A, Visitanon K, Sawangthum T, Thanirat T, Wanarat K. Short report on the use of *Andrographis paniculata* as a treatment of COVID-19 patients. *J Thai Trad Alt Med.* 2021;19(1):229-33.
64. Zhang X-Y, Lv L, Zhou Y-L, Xie L-D, Xu Q, Zou XF, Ding Y, Tian J, Fan JL, Fan HW, Yang YX, Ye XQ. Efficacy and safety of Xiyanping injection in the treatment of COVID-19: a multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2021 Aug;35(8):4401-10.
65. Zhang W-X, Zhang Z-M, Zhang Z-Q, Wang Y, Zhou W. *Andrographolide* induced acute kidney injury: analysis of 26 case reported in Chinese literature. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(1):21-6.