Thai Journal of Pharmacy Practice

บทความวิจัย

ความชุกและปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ดวงกมล พูลพันธ์[1], ธีระ ตั้งเกษมสำราญ[1], จิระพงษ์ อุตตะมาลัง[1], ยุทธนา วงศาลาภ[2]

[1]กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

[2]สาขาวิชาการบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) **วิธีการ:** การศึกษาแบบวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังครั้งนี้เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 การศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคโควิด-19 และได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ การศึกษาวิเคราะห์หาความชุกและปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและการถดถอยโลจิสติก **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์จำนวน 2,231 คนถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา มีอายุเฉลี่ย 46.96±17.24 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 โดยวิธี RT-PCR จำนวน 1,920 คน (ร้อยละ 86.1) และได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ จำนวน 399 คน (ร้อยละ 17.9) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์พบในผู้ป่วย 171 คน (ร้อยละ 7.7) โดยมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากที่สุดจำนวน 104 คน (ร้อยละ 4.7) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ เวียนศีรษะ ผื่น ระดับกรดยูริกในเลือดสูง และท้องเสีย ปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ ได้แก่ การใช้ยาสเตียรอยด์ (adjusted OR=1.58, 95%CI=1.10-2.26, P=0.013) และการใช้ยาต้านการแข็งของเลือดชนิดฉีด (adjusted OR=1.98, 95%CI=1.24-3.16, P=0.004) **สรุป:** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบได้ร้อยละ 7.7 โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ เวียนศีรษะ ผื่น ระดับกรดยูริกในเลือดสูง และท้องเสีย ปัจจัยทำนายที่มีความสัมพันธ์ต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมกับยาฟาวิพิราเวียร์

คำสำคัญ: ฟาวิพิราเวียร์ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โควิด-19 ไวรัสโคโรนา 2019

รับต้นฉบับ: 27 พ.ค. 2567, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 25 ก.ค. 2567, **รับลงตีพิมพ์**: 28 ก.ค. 2567

ผู้ประสานงานบทความ: ยุทธนา วงศาลาภ สาขาวิชาการบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา อำเภอเมืองพะเยา จังหวัดพะเยา 56000 **E-mail**: Yuttana.wo@up.ac.th

TJPP วารสารเภสัชกรรมไทย ปีที่ 17
เล่มที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2568

PRINCE OF SONGKLA UNIVERSITY
Thai Journal of Pharmacy Practice

Research article

Prevalence and Predictors of Adverse Drug Events from Favipiravir in Patients with Coronavirus Disease 2019

Duangkamon Poolpun[1], Theera Tungkasemsamran[1], Chiraphong Auttamalang[1], Yuttana Wongsalap[2]

[1]Department of Pharmacy, Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok
[2]Department of Pharmaceutical Care, School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

Abstract

Objective: To investigate the prevalence and predictors of adverse drug events associated with favipiravir use in the treatment of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Methods:** This retrospective study analyzed data from electronic databases and inpatient medical records at Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok, between April 1, 2021 and December 31, 2021. The study included patients aged 18 and older who were hospitalized with COVID-19 and treated with favipiravir. Prevalence and predictors of adverse drug events from favipiravir were analyzed using descriptive statistics and logistic regression. **Results:** A total of 2,231 COVID-19 patients treated with favipiravir were included in the study. The mean age was 46.96±17.24 years. COVID-19 was diagnosed via RT-PCR in 1,920 patients (86.1%), and 399 patients (17.9%) were admitted to intensive care units. Adverse drug events from favipiravir occurred in 171 patients (7.7%), with elevated liver enzymes being the most common (104 patients, 4.7%). Other adverse events included dizziness, rash, hyperuricemia, and diarrhea. Predictors of adverse events from favipiravir included concurrent use of steroids (adjusted OR = 1.58, 95% CI = 1.10-2.26, P = 0.013) and parenteral anticoagulants (adjusted OR = 1.98, 95% CI = 1.24-3.16, P = 0.004). **Conclusion**: Rate of adverse drug events from favipiravir in the treatment of COVID-19 patients were 7.7%. Common adverse drug events included elevated liver enzymes, dizziness, rash, hyperuricemia, and diarrhea. The predictive factors associated with adverse events include receiving steroids and parenteral anticoagulants in concurrent with favipiravir.

Keywords: favipiravir, adverse drug events, COVID-19, Coronavirus disease 2019

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) เริ่มระบาดช่วงปลายเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2019 ในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน และมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปทั่วโลก (1) การระบาดใหญ่ของโรคโควิด-19 เป็นสถานการณ์ฉุกเฉินด้านสาธารณสุขและปัจจุบันยังเป็นปัญหาที่สำคัญ เนื่องจากวิวัฒนาการของการแพร่เชื้อและลักษณะการเกิดโรค (2)

ยาหลายชนิดถูกพัฒนาหรือนำกลับมาใช้ใหม่เพื่อรักษาโรคโควิด-19 โดยยาฟาวิพิเวียร์เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอาร์เอนเอไวรัส (ribonucleic acid (RNA)-dependent RNA polymerase inhibitor) หลายสายพันธุ์รวมถึงเชื้อไวรัสสายพันธุ์ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคโควิด-19 ในปี ค.ศ. 2014 ประเทศญี่ปุ่นได้รับรองให้ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาไข้หวัดสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส หลังการระบาดของโรคโควิด-19 หลายประเทศนำยาฟาวิพิราเวียร์มาใช้รักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง (3, 4) ในช่วงแรกของการระบาดของโรคโควิด-19 ยาฟาวิพิราเวียร์แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง โดยสามารถระงับเชื้ออย่างรวดเร็ว ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานแบบประคับประคอง (5-7) อย่างไรก็ตาม งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized control trial: RCT) ในช่วงหลังกลับแสดงให้เห็นว่า ยาฟาวิพิราเวียร์ไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อไวรัส (virological cure) หรือไม่เป็นประโยชน์ต่อผลลัพธ์ทางคลินิก เมื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการแสดงตั้งแต่ระยะแรกของการติดเชื้อ (8) นอกจากนี้การวิเคราะห์อภิมานพบว่า อัตราการเสียชีวิตและความจำเป็นในการใส่เครื่องช่วยหายใจเมื่อรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ไม่แตกต่างจากการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง (9) ในด้านความปลอดภัย พบรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประมาณร้อยละ 27-32 ในการศึกษาแบบ RCT (6-8) และร้อยละ 10-12 ในการศึกษาเชิงสังเกต (10, 11) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อยได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง ระดับกรดยูริกในเลือดสูง และเอนไซม์ตับผิดปกติ (7, 8, 10, 11)

ในวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 มีรายงานจำนวนผู้ป่วยโรคโควิด-19 สะสมในประเทศไทยทั้งสิ้น 2,223,435 คน โดยในระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2564 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 จังหวัดพิษณุโลก มีผู้ป่วยสะสมจำนวน 9,551 คน (12) และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 มีจำนวนทั้งหมด 3,222 คน

การศึกษาข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในเวชปฏิบัติจริงของประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด งานวิจัยนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยทำนายที่สัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ณ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก เลขที่การรับรอง 072/64 เมื่อวันที่ 2 กันยายน พ.ศ. 2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรของงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ซึ่งเป็นช่วงที่มีการระบาดของโรคโควิด-19 ในระลอก 3 (สายพันธุ์อัลฟาเป็นสายพันธุ์หลัก) ถึงระลอก 4 (สายพันธุ์เดลตาเป็นสายพันธุ์หลัก) โดยมีผู้ป่วยติดเชื้อและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวนมาก (12) เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ 1) ผู้ป่วยในที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 โดยมีรหัส ICD-10 ได้แก่ U071 และ U072 และ 2) ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์เพื่อรักษาโรคโควิด-19 อย่างน้อย 1 ครั้ง เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

การคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาความชุกของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าของ Sirijatuphat และคณะ (13) ซึ่งพบความชุกของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากยาฟาวิพิราเวียร์ร้อยละ 16.1 การคำนวณใช้สูตรสำหรับการประมาณค่าสัดส่วนแบบทราบประชากร (14) โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และความคลาดเคลื่อนในการประมาณค่าที่ยอมรับได้เท่ากับ 0.05 ซึ่งได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 206 คน

การรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือ

การศึกษารวบรวมข้อมูลจาก 2 แหล่ง คือ 1) เวชระเบียนผู้ป่วย โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อบันทึกข้อมูล ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การวินิจฉัยโรคโควิด-19 (วิธี real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือ antigen test kit (ATK)) การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติแพ้ยา และ 2) ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลที่รวบรวม ได้แก่ โรคร่วม ยาที่ได้รับขณะนอนโรงพยาบาล และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ประเมินจากอาการ อาการแสดง หรือการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เกิดขึ้นในช่วงได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ และไม่เกิน 5 วันหลังการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ครบ การประเมินใช้ World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system (15) โดยเภสัชกรคลินิก 2 คน หากความเห็นไม่สอดคล้อง จะขอความเห็นจากอาจารย์เภสัชกรในการร่วมตัดสินใจ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การอธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างใช้สถิติเชิงพรรณนา การทดสอบความแตกต่างของลักษณะทั่วไปในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นตัวแปรกลุ่ม และใช้สถิติ independent t-test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่แจกแจงปกติหรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่แจกแจงไม่ปกติ

ความชุกของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ คำนวณโดยใช้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์หารด้วยจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา การหาความสัมพันธ์ของปัจจัยทำนายแต่ละตัวต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ใช้สถิติ univariable logistic regression รายงานความสัมพันธ์ด้วยค่า crude odds ratio (OR) และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ P <0.05 ส่วนการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์โดยใช้ multivariable logistic regression ทำโดยนำทุกตัวแปรเข้าสู่โมเดลและคัดเลือกตัวแปรด้วยวิธี backward elimination รายงานความสัมพันธ์ด้วยค่า adjusted OR และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ P <0.05 ข้อมูลทั้งหมดวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Stata version 16

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด-19 ทั้งหมด 3,222 คน เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 2,231 คน (ร้อยละ 69.2) ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 46.96±17.24 ปี มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป 557 คน (ร้อยละ 25.0) เป็นเพศชาย 936 คน (ร้อยละ 42.0) และผู้ป่วย 399 คน (ร้อยละ 17.9) ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86.1) ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 โดยวิธี RT-PCR โรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง จำนวน 599 คน (ร้อยละ 26.9) และไขมันในเลือดผิดปกติ จำนวน 433 คน (ร้อยละ 19.4) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเพียง 69 คน (ร้อยละ 3.1) มีดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาฟาวิพิราเวียร์ ได้แก่ ยาสเตียรอยด์ จำนวน 743 คน (ร้อยละ 33.3) ยาต้านจุลชีพ จำนวน 285 คน (ร้อยละ 12.8) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด จำนวน 203 คน (ร้อยละ 9.1)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์และกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา พบว่า กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ร้อยละ 29.2 เทียบกับร้อยละ 16.9; P <0.001) นอกจากนี้ กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ยังมีคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (P = 0.017) และสัดส่วนของการได้รับยาสเตียรอยด์ (P <0.001) ยาต้านจุลชีพ (P <0.001) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด (P <0.001) และยาไอเวอร์เม็คติน (P <0.001) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคโควิด-19 (n=2,231 คน)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=2,231)	การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา		P
		ผู้ที่ไม่เกิด (n=2,060)	ผู้ป่วยที่เกิด (n=171)	
อายุ (ปี), (ค่าเฉลี่ย ± SD)	46.96±17.24	46.88±17.23	47.94±17.45	0.441
18-59	1,674 (75.0)	1,544 (75.0)	130 (76.0)	0.854
≥ 60	557 (25.0)	516 (25.0)	41 (24.0)	
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	1,295 (58.1)	1,205 (58.5)	90 (52.6)	0.147
วิธีการวินิจฉัยโรคโควิด-19, จำนวน (ร้อยละ)				
การตรวจ ATK	331 (13.9)	291 (14.1)	20 (11.7)	0.423
การตรวจ RT-PCR	1,920 (86.1)	1,769 (85.9)	151 (88.3)	
การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติ, จำนวน (ร้อยละ)	399 (17.9)	349 (16.9)	50 (29.2)	<0.001
ดัชนีมวลกาย (Kg/m^2), (ค่าเฉลี่ย ± SD)	26.19 ±5.83	26.21±5.86	25.89±5.50	0.495
การสูบบุหรี่, จำนวน (ร้อยละ)	278 (12.5)	253 (12.3)	25 (14.6)	0.398
การดื่มแอลกอฮอล์, จำนวน (ร้อยละ)	425 (19.1)	388 (18.8)	37 (21.6)	0.363
โรคร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
โรคความดันโลหิตสูง	599 (26.9)	553 (26.8)	46 (26.9)	1.000
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	433 (19.4)	391 (19.0)	42 (24.6)	0.087
โรคเบาหวาน	319 (14.3)	291 (14.1)	28 (16.4)	0.426
โรคไตเรื้อรัง	73 (3.3)	69 (3.4)	4 (2.3)	0.654
โรคหลอดเลือดหัวใจ	69 (3.1)	64 (3.1)	5 (2.9)	1.000
โรคหอบหืด/โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	67 (3.0)	59 (2.9)	8 (4.7)	0.166
โรคหลอดเลือดสมอง	51 (2.3)	49 (2.4)	2 (1.2)	0.429
คะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน, จำนวน (ร้อยละ)				
0	1954 (87.6)	1,816 (88.2)	138 (80.7)	0.017
1	208 (9.3)	184 (8.9)	24 (14.0)	
≥ 2	69 (3.1)	60 (2.9)	9 (5.3)	
กลุ่มยาที่ได้รับร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
ยาต้านจุลชีพ	285 (12.8)	245 (11.9)	40 (23.4)	<0.001
ยาสเตียรอยด์	743 (33.3)	661 (32.1)	82 (48.0)	<0.001
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด	203 (9.1)	170 (8.3)	33 (19.3)	<0.001
ยาไอเวอร์เม็คติน	133 (6.0)	110 (5.3)	23 (13.5)	<0.001

หมายเหตุ: ATK คือ antigen test kit, SD คือ standard deviation, RT-PCR คือ reverse transcription polymerase chain reaction

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์จำนวน 2,231 คน เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 เหตุการณ์จำนวน 171 คน (ร้อยละ 7.7) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ เอนไซม์ตับผิดปกติ พบในผู้ป่วยจำนวน 104 คน (ร้อยละ 4.7) รองลงมาได้แก่ เวียนศีรษะ จำนวน 30 คน (ร้อยละ 1.3) ผื่น จำนวน 20 คน (ร้อยละ 0.9) ระดับกรดยูริคในเลือดสูง จำนวน 13 คน (ร้อยละ 0.6) ท้องเสีย จำนวน 12 คน (ร้อยละ 0.5) ปวดศีรษะ จำนวน 7 คน (ร้อยละ 0.3) และคลื่นไส้ อาเจียน จำนวน 2 คน (ร้อยละ 0.1)

ปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์แบบตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) พบว่า การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน 1 คะแนน และการได้รับยาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ยาต้านจุลชีพ ยาสเตียรอยด์ ยาต้านการแข็งของเลือดชนิดฉีด และยาไอเวอร์เม็คติน เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่า ปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้ยาสเตียรอยด์ และการใช้ยาต้านการแข็งของเลือดชนิดฉีด โดยเพิ่มโอกาส 1.58 เท่า (adjusted OR=1.58, 95%CI=1.10-2.26, P=0.013) และ 1.98 เท่า (adjusted OR=1.98, 95%CI=1.24-3.16, P=0.004) ตามลำดับ

การอภิปรายผล

ผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 จำนวน 2,231 คน เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ จำนวน 171 คน (ร้อยละ 7.66) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เอนไซม์ตับผิดปกติ เวียนศีรษะ ผื่น และระดับกรดยูริคในเลือดสูง ตามลำดับ การใช้ยาสเตียรอยด์ และการใช้ยาต้านการแข็งของเลือดชนิดฉีดสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2. ปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ (n=2,231 คน)

ปัจจัย	univariate analysis			multivariate analysis		
	OR	95% CI	P	aOR	95%CI	P
อายุ ≥ 60 ปี	0.94	0.66-1.36	0.756			
เพศชาย	1.27	0.93-1.73	0.136			
การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ	2.03	1.43-2.87	<0.001			
ดัชนีมวยกาย	0.99	0.96-1.02	0.495			
โรคร่วม						
โรคความดันโลหิตสูง	1.00	0.71-1.43	0.987			
โรคเบาหวาน	1.19	0.78-1.82	0.420			
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	1.38	0.96-2.00	0.077			
โรคไตเรื้อรัง	0.69	0.25-1.91	0.478			
โรคหลอดเลือดหัวใจ	0.94	0.37-2.37	0.894			
โรคหลอดเลือดสมอง	0.49	0.12-2.01	0.320			
โรคหอบหืด/โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	1.66	0.78-3.54	0.186			
ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน						
0	กลุ่มอ้างอิง					
1	1.72	1.08-2.72	0.021			
≥ 2	1.97	0.96-4.06	0.065			
กลุ่มยาที่ได้รับร่วม						
ยาต้านจุลชีพ	2.26	1.55-3.30	<0.001			
ยาสเตียรอยด์	1.95	1.42-2.67	<0.001	1.58	1.10-2.26	0.013
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด	2.66	1.76-4.01	<0.001	1.98	1.24-3.16	0.004
ยาไอเวอร์เม็คติน	2.75	1.71-4.45	<0.001			

หมายเหตุ: aOR คือ adjusted odds ratio, CI คือ confidence interval, OR คือ crude odds ratio

ตัวอย่างในการศึกษามากกว่าร้อยละ 80 ได้รับการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยวิธี RT-PCR ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี (ร้อยละ 75) และประมาณ 1 ใน 4 เป็นผู้สูงอายุ ซึ่งสอดคล้องกับตัวอย่างในการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ใหญ่ (ช่วงอายุ 30-60 ปี) (7, 8) ทั้งนี้อาจสืบเนื่องจากนโยบายการควบคุมการระบาดของโรคในแต่ละประเทศ โดยในประเทศไทยขณะนั้นมีมาตรการให้ผู้สูงอายุอาศัยอยู่ในบ้าน งดการเดินทาง และรับการรักษาผ่านการแพทย์ทางไกล (telemedicine) จึงทำให้อุบัติการณ์ติดเชื้อโควิด-19 ของผู้สูงอายุน้อยกว่าช่วงอายุอื่น (12) การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 จำนวน 399 คน (ร้อยละ 17.9) ต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ซึ่งแตกต่างกับรายงานการศึกษาที่ผ่านมา (16, 17) โดยอาจเกิดจากลักษณะประชากรและความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน การศึกษาของ Siripongboonsitti และคณะ (16) ทำในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลางและได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์แบบดูแลตนเองที่บ้าน (home isolation) ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 1.1 ถูกส่งต่อเพื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ณ หอผู้ป่วยวิกฤติ ขณะที่การศึกษาของ Ulugerger Avci และคณะ (17) ในผู้ป่วยสูงอายุที่ติดโรคโควิด-19 และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า ร้อยละ 33.9 ของผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในการศึกษานี้มีโรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 26.9) ไขมันในเลือดผิดปกติ (ร้อยละ 19.4) และเบาหวาน (ร้อยละ 14.3) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า โรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานเป็นโรคประจำตัวที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคโควิด-19 (11, 16-18) การรักษาด้วยยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาฟาวิพิราเวียร์ ได้แก่ ยาสเตียรอยด์ (ร้อยละ 33.3) และยาต้านจุลชีพ (ร้อยละ 12.8) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Al-Muhsen และคณะ (19) ที่พบว่า ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นร่วมด้วย โดยที่พบบ่อย ได้แก่ ยาต้านจุลชีพและยาสเตียรอยด์ (ร้อยละ 62 และร้อยละ 25 ตามลำดับ) การได้รับยาต้านจุลชีพอาจเนื่องมาจากมีการติดเชื้ออื่นร่วม ขณะที่ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์ในการลดปฏิกิริยาการอักเสบที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อและสามารถป้องกันหรือรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบหรือการหายใจล้มเหลวร่วมด้วย (20)

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของตัวอย่างที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์และกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา พบว่า กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ร้อยละ 29.2 เทียบกับร้อยละ 16.9; P <0.001) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ergur และคณะ (10) ที่พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์มีสัดส่วนของการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 10.8 เทียบกับร้อยละ 5.9, P = 0.279) นอกจากนี้ กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ยังมีค่าเฉลี่ยของคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน และสัดส่วนของการได้รับยาสเตียรอยด์ ยาต้านจุลชีพ และยาไอเวอร์เม็คติน มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในการศึกษานี้พบได้ในตัวอย่างร้อยละ 7.7 การศึกษาที่ผ่านมามีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ที่แตกต่างกัน โดยพบร้อยละ 31.9 จากการศึกษาในประเทศจีน (6) ร้อยละ 11.9 ในประเทศอินเดีย (11) และร้อยละ 10.4 ในประเทศตุรกี (10) ความแตกต่างดังกล่าวอาจเป็นผลจากรูปแบบการศึกษา ขนาดตัวอย่าง และลักษณะประชากรที่แตกต่างกัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดในการศึกษานี้ คือ เอนไซม์ตับผิดปกติซึ่งพบในผู้ป่วยร้อยละ 4.7 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่ผ่านมาทั้งการศึกษาแบบ RCT (6, 7, 21) และการศึกษาแบบ real-world study (10, 11, 13, 19) ที่พบเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นหรือเกิดภาวะตับอักเสบหลังเริ่มการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ นอกจากนี้ Kaur และคณะ (22) ได้ศึกษาถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาฟาวิพิราเวียร์โดยรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล VigiBase ซึ่งพบรายงานการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากที่สุดถึงร้อยละ 23.7 เนื่องจากฟาวิพิราเวียร์มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านตับเป็นหลักโดยเอนไซม์ aldehyde oxidase และ xanthine oxidase จึงคาดว่าอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติอยู่แล้ว

(22, 23) นอกจากนี้ บางการศึกษามีรายงานการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจากยาฟาวิพิราเวียร์ (6, 24) ซึ่งการศึกษานี้ก็พบเช่นเดียวกันในผู้ป่วย 13 คน (ร้อยละ 0.6) โดยมีกลไกเกิดจากการที่ยาฟาวิพิราเวียร์สามารถยับยั้ง organic anion transporter ชนิดที่ 1 และ 3 (OAT1 และ OAT3) ที่ท่อไต ทำให้ยับยั้งการขับออกของกรดยูริก นอกจากนี้ เมแทบอไลต์ของยาฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir-M1) ยังสามารถเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน urate transporter 1 (URAT1) ที่ท่อไตส่วนต้นได้อีกด้วย ดังนั้นจึงส่งผลให้กรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ (25) ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ได้แก่ เวียนศีรษะ ผื่น และอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร พบได้ไม่บ่อยในการศึกษานี้และส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง

การศึกษาของ Hanai และคณะ (26) พบว่า ขนาดยาฟาวิพิราเวียร์และอายุเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของยูริกในเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ ขณะที่ Nakaranurack และคณะ (27) พบว่า การได้รับยาจิตเวชร่วมกับยาฟาวิพิราเวียร์ เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบว่า การใช้ยาสเตียรอยด์ และการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ โดยไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่น ๆ ผู้วิจัยไม่ได้เก็บข้อมูลการได้รับยาจิตเวชหรือยาโรคประจำตัวอื่น ๆ จึงไม่มีการวิเคราะห์ผลของยาเหล่านี้ ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดมักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ดังนั้น จึงอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยทำนายที่ส่งผลต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์

งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในเวชปฏิบัติจริงซึ่งอาจไม่พบในการวิจัยเชิงทดลอง อย่างไรก็ตาม งานวิจัยยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้น ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน เช่น ข้อมูลอาการแสดงทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางตัวแปร การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา นอกจากนี้ธรรมชาติของการศึกษาเชิงสังเกตทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้ทั้งหมด ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทบทวนตัวแปรที่สำคัญจากงานวิจัยก่อนหน้าและใช้การวิเคราะห์สถิติที่เหมาะสมเพื่อควบคุมปัจจัยกวนในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ นอกจากนี้งานวิจัยนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รวมถึงการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งมีความสำคัญต่อการนำไปประยุกต์ใช้เพื่อเฝ้าระวังในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงในอนาคต อีกทั้งงานวิจัยนี้ไม่ได้นำกลุ่มผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยที่รักษาตัวเองที่บ้านเข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากข้อจำกัดของการติดตามผลลัพธ์และผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ได้ตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ

สรุป

ความชุกของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 เท่ากับร้อยละ 7.7 โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ผื่น เวียนศีรษะ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่ให้ความอนุเคราะห์ดึงข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เภสัชกรหญิงนภวรรณ เจียรพีรพงศ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ดำเนินการวิจัยและให้คำปรึกษา จนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497-506.
2. World Health Organization. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 -

December 2021 [online]. 2022 [cited May1, 2023]. Available from: www.who.int/data#rep.

3. Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. Med J Armed Forces India 2020; 76: 370-6.
4. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 977-81.
5. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering (Beijing) 2020; 6: 1192-8.
6. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: A prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. Front Pharmacol 2021; 12: 683296.
7. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. 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. 2021; 103: 62-71.
8. McMahon JH, Lau JSY, Coldham A, Roney J, Hagenauer M, Price S, et al. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial. eClinicalMedicine 2022; 54: 101703.
9. Ozlusen B, Kozan S, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek IB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: A live systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40: 2575-83.
10. Ergur F, Yildiz M, Sener MU, Kavurgaci S, Ozturk A. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. Sao Paulo Med J. 2022; 140: 372-7.
11. Reddy PK, Patil S, Khobragade A, Balki A, Raj A, Kalikar M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of favipiravir in adult indian patients with mild-to-moderate COVID-19 in a real-world setting. Int J Gen Med 2022; 15: 4551-63.
12. Department of Disease Control. Corona virus disease (COVID-19) [online]. 2022 [cited Jul 16, 2024]. Available from: ddc.moph.go.th/viralpneumonia /index.php
13. Sirijatuphat R, Manosuthi W, Niyomnaitham S, Owen A, Copeland KK, Charoenpong L, et al. Early treatment of favipiravir in COVID-19 patients without pneumonia: A multicentre, open-labelled, randomized control study. Emerg Microbes Infect 2022; 11: 2197-206.
14. Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1977.
15. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [online]. 2021 [cited May 1, 2023]. Available from: www.who.int/publications/m/item/WHO -causality-assessment.
16. Siripongboonsitti T, Tawinprai K, Cheirsilpa K, Ungtrakul T, Krisorakun W, Chotipanich C, et al. The real-world clinical outcomes of favipiravir treatment with telemedicine monitoring in preventing disease progression in mild to moderate COVID-19 patients; A retrospective cohort study. Medicina (Kaunas). 2023; 59: 1098.
17. Ulugerger Avci G, Bektan Kanat B, Suzan V, Can G, Korkmazer B, Karaali R, et al. Clinical outcomes of geriatric patients with COVID-19: review of one-year data. Aging Clin Exp Res 2022; 34: 465-74.
18. Yilmaz H, Güner E, Altuntas M. Results of favipiravir combined treatment in intensive care patients with Covid-19. Bagcilar Med Bull. 2020; 6: 339-45.
19. Al-Muhsen S, Al-Numair NS, Saheb Sharif-Askari N, Basamh R, Alyounes B, Jabaan A, et al. Favipiravir effectiveness and safety in hospitalized moderate-severe COVID-19 patients: Observational prospective multicenter investigation in Saudi Arabia. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 826247.

20. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2024; 78: e250-e349. doi: 10.1093/cid/ciac724 .2020.
21. Shah PL, Orton CM, Grinsztejn B, Donaldson GC, Crabtree Ramírez B, Tonkin J, et al. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial of early intervention versus standard care. Lancet Respir Med 2023; 11: 415-24.
22. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, Sharma P, Bhardwaj P, Sharma P, et al. Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. Infect Drug Resist 2020; 13: 4427-38.
23. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola virus infection: Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. Clin Pharmacokinet. 2016; 55: 907-23.
24. 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.
25. Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. Tohoku J Exp Med. 2020; 251: 87-90.
26. Hanai Y, Yoshizawa S, Matsuo K, Uekusa S, Miyazaki T, Nishimura K, et al. Evaluation of risk factors for uric acid elevation in COVID-19 patients treated with favipiravir. Diagn Microbiol Infect Dis. 2022; 102: 115640.
27. Nakaranurack C, Santimaleeworagun W, Suwanpimolkul G, Weeraphon B, Charoenwaiyachet W, Torvorapanit P. Clinical experience and adverse drug events of favipiravir use in real-world data, Thailand. Thai J Pharm Sci 2023; 47: e5.