

## การใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ในโรงพยาบาลหัวหิน จังหวัดประจวบคีรีขันธ์

สุธารส ปริญญาบุญโณ, ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

Received: Apr 20, 2023

Revised: Apr 24, 2023

Accepted: Apr 29, 2023

### บทคัดย่อ

**บทนำ:** การใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมีบทบาทสำคัญในการควบคุมความรุนแรงและการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานจากประสบการณ์ใช้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลหัวหิน

**วิธีการศึกษา:** ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทาน ระหว่างเดือนเมษายน ถึง กรกฎาคม 2565 ซึ่งเป็นช่วงเริ่มมีการนำโมลนูพิราเวียร์ มาใช้เป็นครั้งแรก

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโควิด 19 อายุ 18 ปีขึ้นไปและไม่ตั้งครรภ์ ได้รับการวางแผนให้ได้รับยาต้านไวรัสโควิด 19 และเข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 1,014 ราย ได้รับยาโมลนูพิราเวียร์ 58 ราย เป็นผู้ป่วยนอก 27 ราย และผู้ป่วยใน 31 ราย ผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ถูกคัดเลือกจับคู่ให้มีลักษณะพื้นฐานด้านอายุ เพศ ประวัติการรับวัคซีน และปัจจัยเสี่ยงต่อการมีอาการรุนแรงจากโควิด 19 ตามผู้ป่วยที่รับโมลนูพิราเวียร์จำนวนที่เท่ากัน เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา ทดสอบความแตกต่างของผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทาน ด้วยสถิติ chi-square test และ independent t- test พบว่าผู้ป่วยนอกกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ ร้อยละ 3.7 และกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ร้อยละ 7.4 ( $p=0.492$ ) กลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากได้รับยาสำหรับการรักษาแบบแยกตัวที่บ้าน 1 วัน ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ยไม่ต่างกัน (6.35 วัน (SD 3.52), 7.96 วัน (SD 3.96) ตามลำดับ ( $p=0.78$ )) ผู้ป่วยกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ร้อยละ 12.9 รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ร้อยละ 9.7 ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต ไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ที่เข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 3.2 ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร้อยละ 6.5 และเสียชีวิตร้อยละ 6.5 ในขณะที่กลุ่มฟาวิพิราเวียร์มีการเปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์ร้อยละ 19.4 ต่างจากกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ที่ไม่พบการเปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์  $p=0.024$  มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง 2 ครั้งในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ และไม่มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำใน 28 วัน

**สรุปผล:** การใช้ฟาวิพิราเวียร์และโมลนูพิราเวียร์เป็นยาต้านไวรัสโคโรนา 2019 สำหรับผู้ป่วยนอกสามารถรักษาโควิด 19 ได้ไม่ต่างกัน ในขณะที่การใช้ฟาวิพิราเวียร์ในผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล ต้องเปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์สูงกว่ากลุ่มที่ใช้โมลนูพิราเวียร์และมีรายงานการเสียชีวิต 2 ราย โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและการกลับเป็นซ้ำใน 28 วันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

**คำสำคัญ:** ยาต้านไวรัสโควิด 19, โมลนูพิราเวียร์, ฟาวิพิราเวียร์, โคโรนาไวรัส 2019

## Real-world experience with antiviral for the treatment of COVID-19 at Hua Hin Hospital, Prachuap Khiri Khan Province

Sutharot Parinyapoonno, M.Sc. in Pharm,  
Pharmacy Department Hua Hin Hospital

### Abstract

**Background:** The use of oral antivirals plays an important role in controlling the severity and spread of the novel coronavirus 2019.

**Objective:** To evaluate the treatment effect and safety of oral antivirals used at Hua Hin Hospital.

**Method:** A retrospective study was conducted from the medical records of COVID-19 patients receiving oral antiviral therapy. Between April and July 2022, when molnupiravir was introduced and used for the first time in Thailand.

**Results:** Out of 1,014 patients with COVID-19 aged 18 and over who were not pregnant and planned to receive antiviral therapy for COVID-19, 58 received molnupiravir; 27 were outpatients and 31 were inpatients. Patients treated with favipiravir were matched based on age, gender, vaccination history, and the risk factors for severe symptoms from COVID-19 according to patients taking molnupiravir. The treatment outcomes and adverse reactions from oral antivirals were evaluated using the chi-square test and independent t-test. We found that 3.7% of the molnupiravir and 7.4% of the favipiravir outpatient groups ( $p = .492$ ) were admitted to the hospital one day after home isolation treatment. The mean length of hospital stay was not different between the molnupiravir and favipiravir groups (6.35 days (SD 3.52) and 7.96 days (SD 3.96), respectively) ( $p = 0.78$ ). No patient was found dead. This was not different from favipiravir patients who were 3.2% admitted to intensive care units, 6.5% received corticosteroids, and 6.5% died. Favipiravir was converted to remdesivir by 19.4%, whereas the molnupiravir group had no conversion to remdesivir ( $p = .024$ ). Two mild adverse events were reported in the molnupiravir group, and no patients recurred in 28 days.

**Conclusion:** The use of favipiravir and molnupiravir as oral anti-coronavirus drugs for outpatients can treat COVID-19 without difference. While the use of favipiravir in hospitalized patients requiring conversion to remdesivir was higher than in the molnupiravir group, and two deaths were reported. There were no serious adverse events or recurrences at 28 days found in either patient group.

**Keywords:** COVID-19 antiviral drug, molnupiravir, favipiravir, coronavirus 2019.

## บทนำ

โควิด 19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากไวรัสกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS-CoV-2) พบครั้งแรกที่ประเทศจีนในเดือนธันวาคม 2019 โดยไวรัสแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวนมากทั่วโลก ทำให้องค์การอนามัยโลกประกาศภาวะฉุกเฉินด้านสาธารณสุขในวันที่ 30 มกราคม 2020 และกำหนดให้การระบาดเป็นการระบาดใหญ่ในวันที่ 11 มีนาคม 2020<sup>1</sup>

ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะมีอาการระบบทางเดินหายใจเล็กน้อยถึงปานกลาง และหายเองได้โดยไม่ต้องการรักษาเป็นพิเศษ แต่ผู้ป่วยบางรายกลับมีอาการรุนแรงและต้องได้รับการรักษาด้วยยาโดยเฉพาะผู้สูงอายุและผู้มีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง หรือโรคเมอเร็ง อย่างไรก็ตามทุกเพศทุกวัยสามารถติดเชื้อและมีอาการรุนแรง เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ ไตวาย จนถึงเสียชีวิตได้<sup>2,3</sup>

มีการคิดค้นและทดลองใช้ยาเพื่อยับยั้งไวรัสจากวงการแพทย์ทั่วโลก ประเทศไทยโดยกรมการแพทย์ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และปรับปรุงตามความรู้ที่มีใหม่และยาที่จัดหาได้ จนถึงเดือนกรกฎาคม 2565 รวม 24 ครั้ง<sup>4</sup> ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) ซึ่งเป็นยาที่พัฒนาโดยบริษัทยาในประเทศญี่ปุ่นและได้รับการขึ้นทะเบียนในภาวะฉุกเฉินเพื่อใช้สำหรับโควิด 19 ในหลายประเทศ<sup>5</sup> ถูกนำมาใช้เป็นยาด้านไวรัสโคโรนา 19 รุ่นแรกในประเทศไทยโดยแนะนำให้พิจารณาใช้ในผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน<sup>6</sup> และยังคงอยู่ในแนวเวชปฏิบัติของไทยในปัจจุบันแม้จะปรับคำแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอาการไม่รุนแรง<sup>4</sup> ในขณะที่องค์การอนามัยโลกขึ้นทะเบียนยารักษาโควิด 19 เพียงรายการเดียว

คือเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) และขึ้นทะเบียนยาแบบฉุกเฉิน 2 รายการได้แก่ แพ็กซ์โลวิด (Paxlovid) ประกอบด้วย Nirmatrelvir และ Ritonavir) และ โมลนูพิราเวียร์ (molnupiravir)<sup>7</sup> สำหรับประเทศไทย กรมการแพทย์ บรรจยาด้านไวรัสทั้งสี่รายการอยู่ในแนวทางการรักษาโควิด 19 ครั้งแรกในการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ครั้งที่ 21 วันที่ 22 มีนาคม 2565<sup>8</sup> จากข้อมูลที่มีและความสามารถในการจัดหายาขณะนั้น โดยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติได้พิจารณาและประกาศให้ยาทั้งสี่ชนิดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) พ.ศ. 2565 แบบกำหนดเงื่อนไขให้ต้องมีการติดตามผลของประสิทธิศัคย์ความปลอดภัย เพื่อใช้ทบทวนสถานะการบรรจุอยู่ในบัญชียาอย่างน้อยทุก 6 เดือน หรือเมื่อมีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิทยาศาสตร์ใหม่ที่เปลี่ยนไปจากที่พิจารณาไว้เดิม เมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน 2565<sup>9</sup>

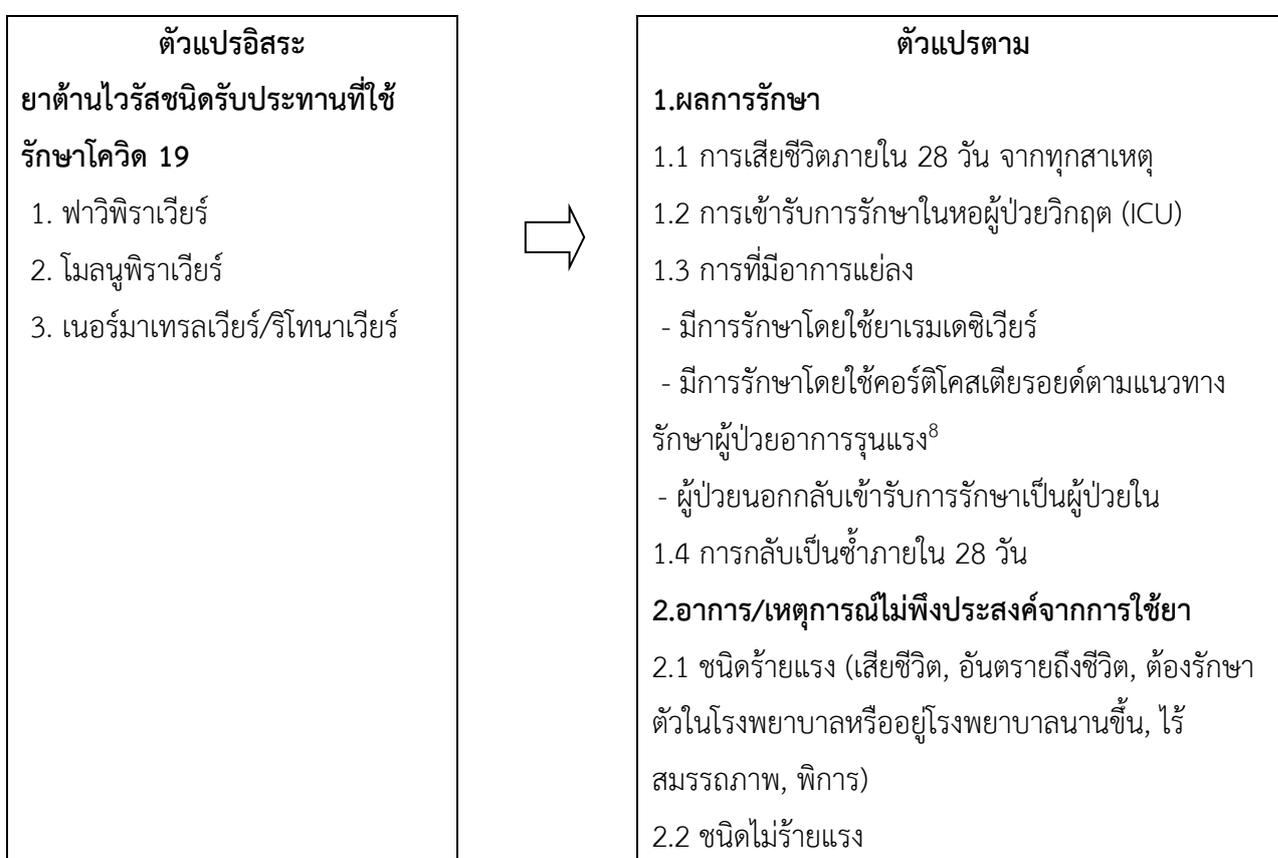
ยาด้านไวรัสโคโรนา 19 ชนิดรับประทานเป็นยาใหม่ที่ได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไข ซึ่งต้องได้รับการติดตามประเมินความปลอดภัยด้านยา (safety monitoring program: SMP) สำหรับยาที่มีความเสี่ยงในระดับ 1-3 ทุก 4 เดือน ตามประกาศคณะกรรมการอาหารและยา<sup>10</sup> นอกจากนี้ข้อมูลประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของยาด้านไวรัสโคโรนา 19 ในคนไทยยังมีน้อย กรมการแพทย์ประกาศปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติตลอดเวลาจากข้อมูลวิชาการและยาที่มีใช้ในประเทศ ในขณะที่กระทรวงสาธารณสุขประกาศจะยุติการสนับสนุนยาด้านไวรัสโคโรนา 19 ในปีงบประมาณ 2566 ทำให้สถานพยาบาลทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขจะต้องจัดหาสำหรับบริการผู้ป่วยเอง

การศึกษาประสิทธิภาพและติดตามประเมินความปลอดภัยด้านยาในการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานจากประสบการณ์ใช้จริง จะเป็นข้อมูลสำคัญประกอบการเลือกให้ยาให้เกิดความคุ้มค่าต่อไป

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลหัวหินจาก spontaneous reports และการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง
2. เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลหัวหิน

### กรอบแนวคิดการวิจัย



### ขอบเขตของการศึกษา

เป็นการศึกษาผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 21 วันที่ 22 มีนาคม 2565 โดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>8</sup> ซึ่งเริ่มมีแนวทางการใช้ยา

โมลนูพิราเวียร์ และเนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลหัวหินประจวบคีรีขันธ์ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 ตามแนวทางติดตามประเมินความปลอดภัยด้านยา (safety monitoring program: SMP) สำหรับยาที่มีความเสี่ยงในระดับ 1-3 ทุก 4 เดือน<sup>10</sup> และทบทวนเวชระเบียนเพื่อ

ติดตามผลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และการกลับเป็นซ้ำต่อจนครบ 28 วันหลังสิ้นสุดการรักษา

### นิยามศัพท์

**ผลการรักษา** การเสียชีวิตใน 28 วัน การที่มีอาการแย่งลง (การเปลี่ยนการรักษาเป็นเรมเดซิเวียร์ หรือได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์) การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต หลังจากได้รับยาต้านไวรัสและการกลับเป็นซ้ำภายใน 28 วัน ระยะเวลาในโรงพยาบาล และการกลับเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของผู้ป่วยนอก

**อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา**<sup>10</sup> ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์เมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยมีการแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์และยานั้น ไม่รวมเหตุการณ์ที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ การใช้ยาในทางที่ผิดหรือใช้ผิดวิธี

**อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง**<sup>10</sup> (serious adverse drug reaction/ adverse event) อาการหรือเหตุการณ์ที่ทำให้เกิด 1) เสียชีวิต 2) อันตรายถึงชีวิต 3) ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น 4) พิการ ไร้ความสามารถ 5) ทำให้เกิดความผิดปกติในครรภ์ หรือพิการแต่กำเนิด

**ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ** นำข้อมูลที่ได้มาเป็นแนวทางในการคัดเลือกยาต้านไวรัสที่คุ้มค่าเพื่อใช้ในการรักษาโควิด 19

**วิธีดำเนินการศึกษา** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย (Retrospective cohort analytic study) ได้การพิจารณารับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลหัวหิน COE 005/66

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง** เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์จากโปรแกรม Medical 2020 ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ชนิดรับประทาน (ฟาวิพิราเวียร์ หรือโมลนูพิราเวียร์ หรือเนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์) ที่โรงพยาบาลหัวหินและแบบฟอร์มการขอใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2565-31 กรกฎาคม 2565

**เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา** เวชระเบียนผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคโควิด 19 และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานอย่างน้อย 1 มื้อ (ฟาวิพิราเวียร์ หรือโมลนูพิราเวียร์ หรือเนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์)

**เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา** หลงตั้งครรภ์ ผู้ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลอยู่ก่อนจะได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 เวชระเบียนของผู้ป่วยที่รับการส่งต่อจากสถานพยาบาลอื่นที่ไม่สามารถทบทวนประวัติการรักษาย้อนหลังได้ หรือเวชระเบียนที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน

### เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบฟอร์มขออนุมัติใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 โรงพยาบาลหัวหิน

2. แบบบันทึกรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย ส่วนสำคัญ 3 ส่วน ดังนี้

**ส่วนที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่

- ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ
- ประวัติการรับวัคซีน
- การมีปัจจัยเสี่ยงต่อความรุนแรงของโรค<sup>8</sup>

ได้แก่ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือโรคปอดเรื้อรัง โรคไตเรื้อรังระยะ 3 ขึ้นไป (eGFR < 60 มล/นาที) โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน ภาวะอ้วน (น้ำหนักมากกว่า 90 กก. หรือดัชนีมวลกาย  $\geq$  30 กก./ตร.ม. โรคตับแข็ง (Child-Pugh class B ขึ้นไป) ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ (ระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกันหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่า

ก๊วยเพรดนิโซโลน 15 มก.ต่อวัน นานอย่างน้อย 15 วันและผู้ติดเชื้อ HIV ที่มี CD4 cell count น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม.)

**ส่วนที่ 2** แบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ<sup>10</sup> (ตามประกาศคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง หลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยา ตามลักษณะความเสี่ยง)

**ส่วนที่ 3** ผลการรักษาใน 28 วัน ได้แก่

- การเสียชีวิต (ทุกสาเหตุ)
- การเข้ารับรักษาตัวใน ICU
- มีการเปลี่ยนไปใช้ยาต้านไวรัสชนิดฉีดแรม

เดซิเวียร์<sup>8</sup>

- มีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้มีอาการรุนแรง<sup>9</sup>
- ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล
- การกลับเป็นซ้ำภายใน 28 วัน

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคล โดยใช้สถิติ จำนวน, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, chi square test และ independent t-test

2. จัดกลุ่มตัวอย่างให้มีความคล้ายคลึงกันโดยใช้ตัวแปรอายุและประวัติการรับวัคซีน

3. เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทาน การเกิดอาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง และชนิดไม่ร้ายแรง และ โดยใช้สถิติ chi square test และ dependent t-test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$  โดยใช้

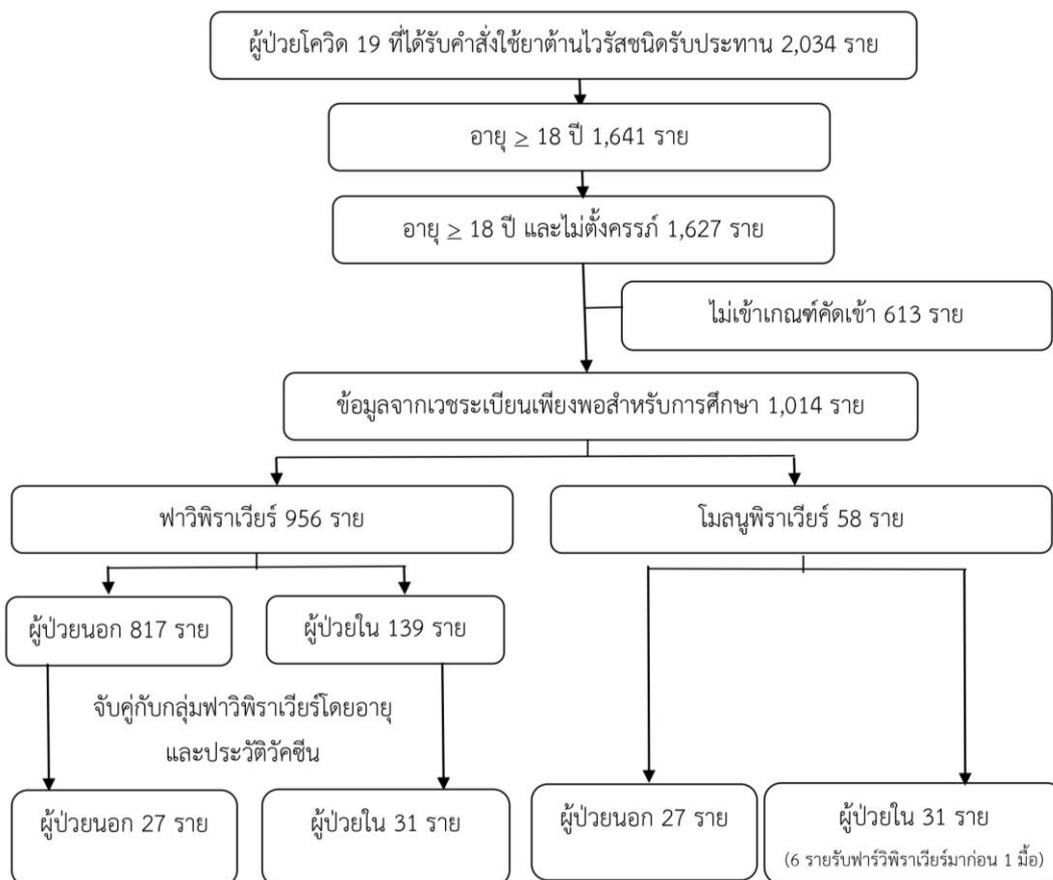
โปรแกรม SPSS รุ่น 21 ลิขสิทธิ์ศูนย์ฝึกอบรมและแพทยศาสตรศึกษา ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

### ผลการศึกษา

การศึกษาการใช้ยาด้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานในโรงพยาบาลหัวหิน ระหว่างเดือน เมษายน - กรกฎาคม พ.ศ. 2565 ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่กรมควบคุมโรคปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแล รักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ครั้งที่ 21 วันที่ 22 มีนาคม 2565 โดยเริ่มแนะนำการใช้ยาโมลนูพิราเวียร์ และเนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์ เป็นยาด้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยหรือไม่มีอาการแต่มีความเสี่ยงที่จะมีอาการรุนแรงเพิ่มจากเดิมที่มีเพียงฟาวิพิราเวียร์ วิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 4 ตอนดังนี้

#### ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มประชากร

ผู้ป่วยโควิด 19 รับการรักษาที่โรงพยาบาลหัวหินในช่วงที่ศึกษา ได้รับการวางแผนให้ได้รับยาด้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทาน 2,034 ราย เป็นผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ตั้งครรภ์ และเข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 1,014 ราย ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ 956 ราย โมลนูพิราเวียร์ 58 ราย เป็นผู้ป่วยนอก 27 ราย และผู้ป่วยใน 31 ราย ไม่มีผู้ได้รับยา เนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์ คัดเลือกผู้ป่วยที่รับยาฟาวิพิราเวียร์จากอายุและประวัติการรับวัคซีนที่เท่าเทียมกันจับคู่กับผู้ป่วยที่รับโมลนูพิราเวียร์จำนวนที่เท่ากันเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา

จากการคัดเลือกผู้รับยาพาวีพิราเวียร์จับคู่กับผู้ป่วยที่ได้รับโมลนูพิราเวียร์ตามความเสี่ยงด้านอายุและประวัติการรับวัคซีนโควิด 19 (ได้รับวัคซีนครบอย่างน้อย 2 ครั้ง หรือน้อยกว่า) แบ่งเป็นผู้ป่วยนอกกลุ่มละ 27 รายและผู้ป่วยในกลุ่มละ 31 ราย ประชากรมีอายุน้อยที่สุด 26 ปี มากที่สุด 94 ปี ผู้ป่วยนอกทั้งสองกลุ่มร้อยละ 70 มีอายุ 60 ปีขึ้นไป อายุเฉลี่ย 63 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง คิดเป็นร้อยละ 66.7 และ 55.6 ในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และพาวีพิราเวียร์ตามลำดับ มีประวัติได้รับวัคซีนโควิด 19 อย่างน้อย 2 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 74 และ 89 ในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และพาวีพิราเวียร์ตามลำดับ กลุ่มประชากรส่วนใหญ่ร้อยละ 82 และ 89 มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงอย่างน้อย 1 อย่าง โดยเฉลี่ยมีปัจจัยเสี่ยง 2 อย่าง (0-5 อย่างในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ และ 0-4 อย่างในกลุ่มพาวีพิราเวียร์) ปัจจัยเสี่ยงที่

พบมากที่สุดคืออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี รองลงมาคือโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคอ้วน โรคเบาหวาน หลอดเลือดสมอง และไตเรื้อรังตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มมีปัจจัยเสี่ยงไม่ต่างกัน ยกเว้นโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มพาวีพิราเวียร์และโมลนูพิราเวียร์เป็นร้อยละ 48.2 และ 14.8 ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนผู้ป่วยในมีอายุเฉลี่ย 72 ปี ร้อยละ 84 มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ได้รับวัคซีนโควิด 19 อย่างน้อย 2 ครั้ง เป็นร้อยละ 71 และ 77 ในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และพาวีพิราเวียร์ตามลำดับ โดยร้อยละ 54.8 เป็นเพศหญิง มีปัจจัยเสี่ยงต่อการมีอาการรุนแรงจากโควิด 19 อย่างน้อย 1 ปัจจัยในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และพาวีพิราเวียร์เป็นร้อยละ 100 และ 94 ตามลำดับ โดยเฉลี่ยมี 2 ปัจจัย (0-5 ปัจจัย) ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดคือโรคหัวใจและ

หลอดเลือด อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี  
โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคอ้วน และโรคปอด  
เรื้อรังตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างของเพศและ  
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรง ระหว่างกลุ่ม  
โมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์

ผู้ป่วยกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์  
มีประวัติแพ้ยาร้อยละ 10.3 และ 8.6 ตามลำดับ  
รายละเอียดดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยโควิด 19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์ เมื่อจับคู่ด้วยอายุ  
และประวัติการรับวัคซีน

	ผู้ป่วยนอก			ผู้ป่วยใน		
	โมลนูพิราเวียร์ (N=27)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=27)	P- value	โมลนูพิราเวียร์ (N=31)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=31)	P- value
<b>อายุ</b>						
18-59 ปี	8 (29.6)	8 (29.6)	1	5 (16.1)	5 (16.1)	1
≥ 60 ปี	19 (70.4)	19 (70.4)		26 (83.9)	26 (83.9)	
<b>อายุเฉลี่ย ปี, SD</b> (น้อยที่สุด-มากที่สุด)	62.89, 17.24 (30-90)	62.70, 16.67 (30-90)		72.48, 14.65 (26-94)	72.13, 12.25 (27-91)	
<b>เพศ</b> จำนวน (ร้อยละ)						
ชาย	9 (33.3)	12 (44.4)	.577	15 (48.4)	13 (41.9)	.799
หญิง	18 (66.7)	15 (55.6)		16 (51.6)	18 (58.1)	
<b>ปัจจัยเสี่ยงต่อการมีอาการรุนแรงจากโควิด 19</b>		จำนวน (ร้อยละ)				
มีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยง	22 (81.5)	24 (88.9)	.704	31 (100)	29 (93.5)	.492
อายุ ≥ 60 ปี	19 (70.4)	19 (70.4)	1	26 (83.9)	26 (83.9)	1
โรคหัวใจและหลอดเลือด	4 (14.8)	13 (48.2)	.019*	27 (87.1)	22 (71.0)	.212
เบาหวาน	2 (7.4)	3 (11.1)	1	11 (35.5)	10 (32.3)	1
ไตเรื้อรัง	2 (7.4)	2 (7.4)	1	8 (25.8)	5 (19.2)	.534
โรคหลอดเลือดสมอง	2 (7.4)	1 (3.7)	1	2 (6.5)	1 (3.2)	1
โรคอ้วน	3 (11.1)	3 (11.1)	1	3 (9.7)	3 (9.7)	1
โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง	1 (3.7)	3 (11.1)	.610	3 (11.5)	5 (19.2)	.707
ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ	1 (3.7)	2 (7.4)	1	2 (6.5)	1 (3.2)	1
โรคตับแข็ง	0	1 (3.7)	1	2 (6.5)	2 (6.5)	1
<b>ประวัติรับวัคซีนโควิด 19</b>		จำนวน (ร้อยละ)				
0-1 เข็ม	7 (25.9)	3 (11.1)	.293	9 (29.0)	7 (22.6)	.772
≥ 2 เข็ม	20 (74.1)	24 (88.9)		22 (71.0)	24 (77.4)	
<b>ประวัติแพ้ยาจำนวน (ร้อยละ)</b>	0	3 (11.1)		6 (19.4)	2 (6.5)	

## ตอนที่ 2 ความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสโคโรนา 19 ชนิดรับประทานจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การศึกษาจากรายงานการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโมลนูพิราเวียร์ในช่วงสี่เดือนแรกของการใช้ในโรงพยาบาลหัวหิน ระหว่างการรักษาและหลังการใช้ยา 10 วันและการศึกษา

เวชระเบียนย้อนหลัง ภายใน 28 วันหลังการรักษา พบรายงานไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรง 2 ครั้ง ในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ เป็นอาการทางเดินอาหารซึ่งมีรายงานไว้ตามเอกสารขึ้นทะเบียนยา (labeled) ได้แก่ อาการปวดท้อง และอาการท้องเสีย โดยไม่พบรายงานไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ รายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์

	ผู้ป่วยนอก			ผู้ป่วยใน		
	โมลนูพิราเวียร์ (N=27)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=27)	P-value	โมลนูพิราเวียร์ (N=31)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=31)	P-value
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	จำนวน (ร้อยละ)					
ท้องเสีย	1 (3.7)	0	1.000	0	0	
ปวดท้อง	0	0		1 (3.2)	0	1
อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง	0	0		0	0	

## ตอนที่ 3 ผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโคโรนา 19 ชนิดรับประทาน

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทานในผู้ป่วยนอกกลุ่มโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์ตามแผนการรักษา 5 วัน ไม่มีผู้เสียชีวิต กลุ่มโมลนูพิราเวียร์มีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.7) กลับมารักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลา 3 วัน หลังจากรับยาสำหรับการรักษาแบบแยกตัวที่บ้าน (home isolation) 1 วัน ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ 2 ราย (ร้อยละ 6.5) กลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล หลังจากรับยาสำหรับการรักษาแบบแยกตัวที่บ้าน 1 วัน และได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ต่อจนครบ 5 วัน โดยรักษาตัวในโรงพยาบาล 4 และ 7 วัน

ส่วนผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโคโรนา 19 ชนิดรับประทาน กลุ่มโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์ กลุ่มละ 31 ราย มีผู้ป่วย 6 รายถูก

เปลี่ยนมาใช้โมลนูพิราเวียร์หลังจากใช้ฟาวิพิราเวียร์ไป 1 มื้อ ผู้วิจัยจัดวิเคราะห์เป็นกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ ผู้ป่วยกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ทุกรายได้รับยาครบ 5 วัน ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 12.9) รักษาตัวใน ICU มีผู้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ 3 ราย (ร้อยละ 9.7) ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 6.35 วัน (SD 3.52, สูงสุด 14 วัน น้อยที่สุด 1 วัน) ขณะที่กลุ่มฟาวิพิราเวียร์ มีระยะเวลาการใช้ตั้งแต่ 1 มื้อจนถึง 9 วัน เฉลี่ย 4.85 วัน (SD 1.88) มีผู้ป่วยรักษาตัวใน ICU 1 ราย มีผู้ป่วย 6 รายที่ได้รับการเปลี่ยนไปใช้แรมเดซิเวียร์หลังจากรับยาฟาวิพิราเวียร์ 1 มื้อ - 2 วัน (ร้อยละ 19.4) ผู้ป่วยร้อยละ 6.5 ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล 2 - 19 วัน เฉลี่ย 7.96 วัน (SD 3.96) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.5

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีผู้กลับเป็นซ้ำใน 28 วัน รายละเอียดตามตารางที่ 3

## ตารางที่ 3 ผลการรักษาโควิด 19 ด้วยโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์

	ผู้ป่วยนอก			ผู้ป่วยใน		
	โมลนูพิราเวียร์ (N=27)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=27)	P-value	โมลนูพิราเวียร์ (N=31)	ฟาวิพิราเวียร์ (n=31)	P-value
ระยะเวลาใช้ยาต้านไวรัส	5, 0	5, 0		5, 0	4.85, 1.88	
วัน, SD (น้อยที่สุด-มากที่สุด)	(5-5)	(5-5)		(5-5)	(0.5-9)	
เสียชีวิตใน 28 วันจากทุกสาเหตุ						
จำนวน (ร้อยละ)	0	0		0	2 (6.5)	.492
รักษาตัวใน ICU จำนวน (ร้อยละ)	0	0		4 (12.9)	1 (3.2)	.354
เปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์ จำนวน (ร้อยละ)	0	0		0	6 (19.4)	.024*
ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน (ร้อยละ)	0	0		3 (9.7)	2 (6.5)	1
กลับเป็นซ้ำใน 28 วัน จำนวน (ร้อยละ)	0	0		0	0	
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล				6.35, 3.52	7.96, 3.96	
วัน, SD (น้อยที่สุด-มากที่สุด)				(1-14)	(2-19)	.078
ผู้ป่วยนอกกลับเข้าเป็นผู้ป่วยใน						
จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.7)	2 (7.4)	.492			

## ตอนที่ 4 การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการรักษา และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทาน

การทดสอบความแตกต่างของผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสโควิด 19 ชนิดรับประทานที่ใช้ในโรงพยาบาลหัวหิน ระหว่างเดือนเมษายนถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2565 ด้วยสถิติ chi-square test และ independent t- test โดยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ถูกคัดเลือกจับคู่ให้มีลักษณะพื้นฐานด้านอายุ เพศ ประวัติการรับวัคซีน ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง (ยกเว้นความเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยนอก) ไม่ต่างจากกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์

ถูกเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยเรมเดซิเวียร์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 10.3) ต่างจากกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ที่ไม่พบการเปลี่ยนการรักษาเป็นเรมเดซิเวียร์ (p=.024) ส่วนอัตราการเสียชีวิตใน 28 วัน การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) การได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และการที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบแยกตัวที่บ้านกลับเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในระหว่างกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ และฟาวิพิราเวียร์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

## ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการรักษาโควิด 19 ด้วยโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์

	โมลนูพิราเวียร์ (N=58)	ฟาวิพิราเวียร์ (N=58)	P-value
เสียชีวิตใน 28 วันจากทุกสาเหตุ จำนวน (ร้อยละ)	0	2 (3.4)	.496
รักษาตัวใน ICU จำนวน (ร้อยละ)	4 (6.9)	1 (1.7)	.394
เปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์ จำนวน (ร้อยละ)	0	6 (10.3)	.027*
ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน (ร้อยละ)	3 (5.2)	2 (3.4)	1.000
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำนวน (ร้อยละ)	2 (3.4)	0	.496
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล วัน, SD (น้อยที่สุด-มากที่สุด)	(n=31) 6.35, 3.52 (1-14)	(n=31) 7.96, 3.96 (2-19)	P-value .260
ผู้ป่วยนอกกลับเข้ารักษาเป็นผู้ป่วยใน จำนวน (ร้อยละ)	(n=27) 1 (3.7)	(n=27) 2 (7.4)	P-value .492

## อภิปราย

การศึกษาการใช้ยาด้านไวรัสโคโรนา 2019 ชนิดรับประทานในโรงพยาบาลหัวหินระหว่างเดือน เมษายน - กรกฎาคม พ.ศ. 2565 อ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ฉบับปรับปรุงวันที่ 22 มีนาคม 2565 กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>8</sup> พบว่าผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ตั้งครรรภ์จำนวน 1,014 ราย ได้รับการวางแผนการรักษาด้วยฟาวิพิราเวียร์ 956 ราย (ร้อยละ 94.28) และโมลนูพิราเวียร์ 58 ราย (ร้อยละ 5.72) โดยไม่มีการใช้เนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์ เนื่องจากโมลนูพิราเวียร์และเนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์เป็นยาใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในภาวะฉุกเฉิน ซึ่งแพทย์ต้องลงทะเบียนการใช้เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ตาม safety monitoring program: SMP นอกจากนี้เนอร์มาเทรลเวียร์/ริโทนาเวียร์ ยังมีข้อระวังการเกิดอันตรกิริยาที่มีเมตบอไลต์ผ่าน CYP หลายไอโซฟอร์ม<sup>14</sup> ทำให้ยากต่อการเลือกใช้ในประชากรกลุ่มเป้าหมายซึ่งมีโรคประจำตัวที่ต้องใช้ยาประจำ

ฟาวิพิราเวียร์<sup>11</sup> เป็น RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ส่งผลให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถสร้าง RNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อและไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ รายงานอาการไม่พึงประสงค์<sup>12</sup> ที่พบบ่อย ( $\geq$  ร้อยละ 1) ได้แก่ เอนไซม์ตับสูงขึ้น ท้องเสีย นิ่วทอโรฟิลหรือ เม็ดเลือดขาวลดลง ระดับกรดยูริกหรือไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น ที่พบได้ร้อยละ 0.5 ถึง  $< 1$  ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง พบกลูโคสในปัสสาวะและที่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.5 ได้แก่ ผื่นคัน ผื่นผิวหนังอักเสบ ALP ในเลือดเพิ่มขึ้น บิลิรูบินในเลือดสูงขึ้น ไม่สบายท้อง แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น ภาวะอาหารอักเสบบ่อย ถ่ายเป็นเลือด เซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น โมโนไซต์เพิ่มขึ้น อัตราการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง หอบหืด ปวดที่ปากและคอหอย เยื่อจมูกและเยื่อลำคออักเสบ creatinine kinase ในเลือดเพิ่มขึ้น ปัสสาวะมีเลือดปน ริดสีดวงทอนซิล (tonsil polyp) ฝีคาล้ำ การรับรสผิดปกติ ตาพร่ามัว ปวดตา วิงเวียนศีรษะ หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ส่วนโมลนูพิราเวียร์<sup>13</sup> เป็นยากลุ่ม ribonucleoside analogs ออกฤทธิ์ในรูปแบบ substrate ของเอนไซม์

RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ของไวรัส ทำให้เมื่อไวรัสสายดังกล่าวเข้าไปในสาย RNA จะเกิดการกลายพันธุ์ จนกระทั่งไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามเอกสารกำกับยา<sup>14</sup> อาการที่อาจพบได้ทั่วไปร้อยละ 10 ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ วิงเวียน ปวดศีรษะ อาการที่อาจพบได้ร้อยละ 1 ได้แก่ อาเจียน ผื่น ลมพิษ

เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาโมลนูพิราเวียร์และฟาวิพิราเวียร์ที่ใช้จริงในโรงพยาบาลหัวหิน ผู้วิจัยจึงจับคู่ผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ที่มีลักษณะความเสี่ยงด้านอายุและประวัติการรับวัคซีนครบหรือน้อยกว่า 2 ครั้ง (เกณฑ์การเลือกใช้ยาต้านไวรัสขณะนั้น<sup>9</sup>) กับผู้ป่วยกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ เป็นผู้ป่วยนอกกลุ่มละ 27 ราย และผู้ป่วยในกลุ่มละ 31 ราย ทดสอบความเท่าเทียมกันของประชากรทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันในด้านอายุ เพศ ประวัติการรับวัคซีนครบ 2 ครั้ง และปัจจัยเสี่ยงด้านโรคประจำตัว ยกเว้น ผู้ป่วยนอกกลุ่มฟาวิพิราเวียร์มีโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มโมลนูพิราเวียร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.2, 14.8 ตามลำดับ  $p=0.019$ )

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ 2 ครั้ง เป็นอาการท้องเสีย 1 ครั้งและปวดท้อง 1 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 3.4 ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรงที่พบได้บ่อย (ร้อยละ 10) ตามรายงานในเอกสารกำกับยา<sup>14</sup> สอดคล้องกับการรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์หลังยาออกสู่ตลาดคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ณ วันที่ 31 มีนาคม 2565<sup>15</sup> จากผู้รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากโมลนูพิราเวียร์อย่างน้อยหนึ่งเหตุการณ์ 612 ราย พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1,263 เหตุการณ์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ท้องเสีย 57 เหตุการณ์ (ร้อยละ 4.51) ผื่น 36 เหตุการณ์ (ร้อยละ

2.85) คลื่นไส้ 29 เหตุการณ์ (ร้อยละ 2.30) และอาการปอดอักเสบจากโควิด 19 จำนวน 22 เหตุการณ์ (ร้อยละ 1.74) แม้จะอาการไม่พึงประสงค์จากกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้สืบค้นรายงานไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในโรงพยาบาลหัวหินที่ผ่านมา พบรายงานผ่านแอปพลิเคชันไลน์จากผู้ป่วยรักษาแบบแยกตัวที่บ้าน 2 ครั้ง เป็นอาการหน้าบวม 1 ครั้ง และหายใจเหนื่อย 1 ครั้ง ซึ่งเป็นอาการที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา<sup>12</sup> จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบ<sup>16</sup> โดยการรวม 14 RCTs และ 1 non-RCT พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้แก่ภาวะกรดยูริกสูง (RR = 7.69, 95% CI [4.56, 12.98],  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 47%$ ) และเพิ่มอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (RR = 1.35, 95% CI [1.11, 1.64],  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 0%$ ) ซึ่งเป็นรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับ  $\leq$  ร้อยละ 1 ในเอกสารกำกับยา โดยมีรายงานตรวจพบระดับกรดยูริกเพิ่มขึ้นหลังจากเริ่มยาฟาวิพิราเวียร์ 15 และ 5 วัน ในขณะที่ภายหลังมีรายงานส่วนใหญ่ว่าระดับกรดยูริกของผู้ป่วยเป็นปกติในวันที่ 28 ซึ่งเป็นข้อควรระวังโดยเฉพาะในผู้มีความเสี่ยงในการเกิดระดับยูริกผิดปกติ

ด้านผลการรักษาพบว่าการใช้ยาต้านไวรัสทั้งสองกลุ่มในผู้ป่วยนอกไม่ต่างกัน โดยไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต แม้จะพบว่าผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์กลับเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน 1 วันและรับยาต่อเนื่องจนครบ 5 วัน และผู้ป่วยกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ 2 รายเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน 4 และ 7 วัน ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความเร็วในการเริ่มยาต้านไวรัส<sup>17</sup>

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทานสำหรับผู้ป่วยใน กลุ่มโมลนูพิราเวียร์ทุกคนได้รับยาครบ 5 วัน ในขณะที่กลุ่มฟาวิพิราเวียร์ได้รับยาเฉลี่ย 4.85 วัน (SD 1.88 สูงสุด 9 วัน ต่ำสุด 1 มื้อ) ระยะเวลาอนโรนโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

(6.35 วัน SD 3.52, 7.96 วัน SD 3.96,  $p=0.078$ ) โดยพบว่ากลุ่มฟาวิพิราเวียร์ 6 ราย ต้องเปลี่ยนมาใช้ ยาเรมเดซิเวียร์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มี อาการรุนแรงหลังจากใช้ฟาวิพิราเวียร์ 1-2 วัน โดย ทั้ง 6 รายและมีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลสูงกว่าค่าเฉลี่ย (7-19 วัน เฉลี่ย 12.7 วัน) แตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ ซึ่ง อาจมีผลจากอาการเริ่มต้นของผู้ป่วย<sup>18</sup> ซึ่งเป็น ข้อจำกัดที่ไม่ได้ศึกษาในครั้งนี

พบผู้เสียชีวิต 2 รายในกลุ่มฟาวิพิราเวียร์ ส่วนการรักษาตัวใน ICU และการได้รับคอร์ติโคส เตียรอยด์ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการ รุนแรงไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับโมลนูพิราเวียร์ และฟาวิพิราเวียร์

ไม่พบการกลับเป็นซ้ำใน 28 วัน ของผู้ป่วย ทั้งสองกลุ่ม

### สรุปผล

การศึกษามผลการใช้ยาต้านไวรัสโคโรนา 19 ชนิดรับประทานในโรงพยาบาลหัวหินระหว่างเดือน เมษายน-กรกฎาคม พ.ศ. 2565 โดยจับคู่กลุ่มผู้รับยา โมลนูพิราเวียร์กับฟาวิพิราเวียร์ ซึ่งไม่มีความ แตกต่างกันในความเสี่ยงด้านอายุ เพศ ประวัติการ รับวัคซีน และโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการ มีอาการรุนแรง พบว่ากลุ่มฟาวิพิราเวียร์มีการ เปลี่ยนไปใช้เรมเดซิเวียร์ตามแนวทางการรักษาผู้มี อาการรุนแรงสูงกว่ากลุ่มโมลนูพิราเวียร์ ( $P=0.027$ ) ส่วนการเสียชีวิต การรักษาตัวใน ICU การได้รับยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ ระยะเวลาในโรงพยาบาลและ การที่ผู้ป่วยนอกกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของ ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ใน 28 วันของทั้งสองกลุ่ม โดยพบอาการไม่พึง ประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรงในกลุ่มโมลนูพิราเวียร์ 2 ครั้ง

### บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Coronavirus disease (covid-19) pandemic. Europe: WHO; 2022.[27 June 2022]. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19. WHO; 2022.[27 June 2022]. [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
3. Department of Disease Control. Guidelines for vaccination against COVID-19 in the 2021 outbreak situation in Thailand, 1st Revised Edition, June 1, 2021, page 1. (in Thai)
4. Department of Medical Services. Guidelines for medical practice, diagnosis, treatment and prevention of hospital infections. Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 24<sup>th</sup> revision dated 11 July 2022 for doctors and public health personnel. (in Thai) [https://covid19.dms.go.th/Content/Select\\_Landing\\_page?contentId=175](https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landing_page?contentId=175)
5. Pannee Leelawattanachai, Tananun Tanpaibule, Favipiravir for the Treatment of Coronavirus Disease 2019.TJHP vol.31 No 2 May - Aug 2021:141-157 (in Thai)

6. คณิต เต็มไตรรัตน์, เฉลิมชัย ชินตระการ. COVID-19. Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck surgery. Vol. 21 No.1: January - June 2020: (61-67) (in Thai)
7. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. 2022. NIH; [27 June 2022].  
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
8. Department of Medical Services. Guidelines for medical practice, diagnosis, treatment and prevention of hospital infections. Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 21<sup>st</sup> revision dated 22 March 2022 for doctors and public health personnel. (in Thai)  
[https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content\\_File/Covid\\_Health/Attach/25650324144250PM\\_CPG%202%E0%B8%A1%E0%B8%B5%E0%B8%99%E0%B8%B2.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650324144250PM_CPG%202%E0%B8%A1%E0%B8%B5%E0%B8%99%E0%B8%B2.pdf)
9. National Drug System Development Committee, Royal Gazette. Announcement of the National Drug System Development Committee on the national list of essential drugs For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) B.E. 2565. Volume 139, Special Section 274. Page 90. 25 Nov. 2022. (in Thai)
10. The Food and Drug Administration. Announcement of the Food and Drug Administration on “Risk- Based Approach Safety Monitoring Program”. 9 Oct. 2017. (in Thai)  
<https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/risk-based-approach-safety-monitoring-program.pdf>
11. Ministry of Health Malaysia. Favipiravir (AVIGAN®) to Treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); 2022.  
[https://covid-19.moh.gov.my/kajian-dan-penyelidikan/mahtas-covid-19-rapid-evidence-updates/01\\_Favipiravir\\_\(AVIGAN%C2%AE\)\\_to\\_Treat\\_Coronavirus\\_Disease\\_2019\\_\(COVID-19\).pdf](https://covid-19.moh.gov.my/kajian-dan-penyelidikan/mahtas-covid-19-rapid-evidence-updates/01_Favipiravir_(AVIGAN%C2%AE)_to_Treat_Coronavirus_Disease_2019_(COVID-19).pdf)
12. The Government Pharmaceutical Organization. Favir® (farviravia) leaflet. 1A 32/64 (NG). revision date Aug 2021.
13. อาทิตา ดิจค์สตรา. Development and studies of molnupiravir for COVID-19 treatment. Center for continuing Pharmacy Education. No. 1011-4-000-001-01-2565. 25 Jan 2022. (in Thai)  
[https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=1165](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1165)
14. Merk Sharp & Dohme Singapore Trading PTE.LTD. Molnatris® (molnupiravia) leaflet. approve in Nov 2021.

15. Santi Laurini, G., Montanaro, N., & Motola, D. (2023). Safety Profile of Molnupiravir in the Treatment of COVID-19: A Descriptive Study Based on FAERS Data. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1), 34.
16. Hung, D. T., Ghula, S., Aziz, J. M. A., Makram, A. M., Tawfik, G. M., Abozaid, A. A. F., et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis*. 2022 Jul; 120:217-227.doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035. Epub 2022 Apr 22.
17. Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509-520.
18. Rattanaumpawan, P., Jirajariyavej, S., Lerdlamyong, K., Palavutitotai, N., & Saiyarin, J. (2022). Real-world effectiveness and optimal dosage of favipiravir for treatment of COVID-19: results from a multicenter observational study in Thailand. *Antibiotics*, 11(6), 805.