

ยาที่นำมาใช้รักษาโรคโควิด-19

กฤษกรณ์ รัชาศิลป์ ปภาวี สมาธิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: January 19, 2021

Revised: May 7, 2021

Accepted: September 13, 2021

บทคัดย่อ

เชื้อไวรัสอุบัติใหม่ SARS-CoV-2 สาเหตุของโรคโควิด-19 ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจและระบบอื่นๆ ของร่างกายสามารถแพร่กระจายได้ง่าย ทำให้เกิดการระบาดครั้งใหญ่และรุนแรงในหลายประเทศทั่วโลก ในปัจจุบันยังไม่มียาที่พิสูจน์แน่ชัดว่าสามารถรักษาหรือป้องกันได้โดยตรง แต่มีหลายงานวิจัยพบว่ายาบางชนิดมีความสามารถในการยับยั้งหรือรบกวนกระบวนการติดเชื้อไวรัสได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาด้านไวรัสที่มีอยู่แล้วและถูกนำมาศึกษาหาประสิทธิภาพของยาเพื่อเป็นข้อบ่งชี้ใหม่สำหรับการรักษาโรคโควิด-19 บทความนี้จะได้รวบรวมยาด้านไวรัส ยากลุ่มอื่นๆ และสมุนไพรทางเลือก เช่น กระชายขาวและขมิ้นชัน ซึ่งมีรายงานถึงประสิทธิภาพในการต้านการติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ SARS-CoV-2 โดยอธิบายถึงบทบาทของยา กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยา และแนวทางในการรักษาโรคโควิด-19 ตามอาการของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ซึ่งยาสมุนไพรเหล่านี้อาจเป็นหนึ่งในตัวเลือกเพื่อนำมาใช้รักษาโรคนี้ได้

คำสำคัญ: โควิด-19 ไวรัสโคโรนา ยาด้านเชื้อไวรัส

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

ปภาวี สมาธิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

114 สุขุมวิท 23 แขวงคลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

อีเมล: papavees@g.swu.ac.th

COVID-19 drug therapy

Kritsakorn Rayasilp, Papavee Samatiwat

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

The emerging Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causative agent of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This disease spreads easily, resulting in large outbreaks in many countries around the world. Currently, no drugs are directly effective treatment or prevention methods. Nevertheless, many studies showed that certain antiviral drugs, other drugs and alternative herbal medicines have ability to inhibit or interfere with SARS-CoV-2 infection. The repurposed antiviral drugs are readily used by patients with COVID-19, as new indications for SARS-CoV-2 infection. This article describes the role of antiviral drugs and herbs, such as finger root and turmeric, the mechanism of the action, and dose and treatment guidelines for COVID-19, according to their symptoms.

Keywords: COVID-19, coronavirus, antiviral drugs

Corresponding Author:

Papavee Samatiwat

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

114 Sukhumvit 23, Klongtoey-Nua, Wattana, Bangkok 10110, Thailand.

E-mail: papavees@g.swu.ac.th

บทนำ

โรคโควิด-19 (COVID-19) เกิดจากไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ซึ่งไม่เคยพบมาก่อนในมนุษย์ โดยคาดว่าเป็นการติดเชื้อจากสัตว์ป่าสู่คนโดยเกิดจากการติดเชื้อ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SAR-CoV-2) เชื้อไวรัสสามารถก่อโรคได้ทั้งในคนและสัตว์ สามารถแพร่จากคนสู่คนผ่านทางเดินหายใจ เสมหะจากการไอ จาม น้ำมูก หรือการสัมผัสของละอองเชื้อของผู้ป่วยจากวัตถุต่างๆ เป็นต้น¹ ผู้ติดเชื้อกลุ่มแรกพบที่เมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ ประเทศจีน ในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ต่อมาพบการแพร่ระบาดของโรคอุบัติใหม่นี้ที่ส่งผลให้มีจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตทั่วโลกเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นจำนวนมาก อาการป่วยที่พบโดยทั่วไปหลังได้รับเชื้อ พบว่าส่งผลต่อระบบทางเดินหายใจมี อาการไข้ ไอ หายใจถี่และลำบาก ในกรณีที่อาการรุนแรงมาก อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดบวม ปอดอักเสบ ไตวาย หรืออาจเสียชีวิต² องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้ประกาศให้การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่เป็นการระบาดใหญ่ (pandemic) หลังจากเชื้อลุกลามไปอย่างรวดเร็วไปยังทุกภูมิภาคทั่วโลก³ รายงานสถานการณ์ของโรคเมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วยติดเชื้อสะสม จำนวน 159,319,384 ราย เสียชีวิตสะสม 3,311,780 ราย อัตราการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 2.08 ส่วนประเทศไทย ยังคงพบผู้ติดเชื้อรายใหม่ โดยพบผู้ป่วยติดเชื้อสะสม จำนวน 88,907 ราย เสียชีวิตสะสม 486 ราย อัตราการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 0.55⁴

ไวรัส SARS-CoV-2

ไวรัส SARS-CoV-2 มีลักษณะเป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single stranded RNA) จัดอยู่ในอันดับ (order) *Nidovirales* วงศ์ (family) *Coronaviridae* สกุล (genus) *Betacoronavirus* สกุลย่อย สปีชีส์

(species) *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*⁵ เช่นเดียวกับโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลางหรือโรคเมอร์ส (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) และโรคระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์ส (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS)¹ เป็นไวรัสที่มีเปลือกห่อหุ้ม (enveloped) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 120 ถึง 160 นาโนเมตร พบว่ามีขนาดใหญ่ที่สุดในไวรัสอาร์เอ็นเอ⁶ ภายในมีกลไกการจำลองตัวเองที่เล็กทรอนิกส์มีผิวเป็นเยื่อคล้ายรัศมีของดวงอาทิตย์ มีเปลือกห่อหุ้ม และมีกลุ่มคาร์โบไฮเดรตเป็นปุ่ม คือ Spike glycoprotein หรือ S protein ยื่นออกมาจากอนุภาคไวรัสลักษณะคล้ายมงกุฎ⁷

S protein เป็นโครงสร้างชั้นนอกของไวรัส SARS-CoV-2 สามารถจับกับตัวรับ Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์โฮสต์โดยมีเอนไซม์ TMPRSS2 ช่วยกระตุ้น ทำให้ไวรัสเข้าไปยังเซลล์ของมนุษย์โดยกระบวนการเกิดเอนโดโซม (endosome) และกระบวนการเอ็กโซไซโทซิส (exocytosis)⁸ ผลการศึกษาพบว่ามีการแสดงออกของยีน ACE2 ในเซลล์เยื่อปอดหลายชนิด ซึ่งพบมากที่สุดที่เซลล์เยื่อปอดปอดและพบการแสดงออกของยีน TMPRSS2 และ cathepsin B/L เช่นกัน แสดงให้เห็นว่าไวรัสอาจอาศัยเอนไซม์ TMPRSS2 และ cathepsin B/L เป็นตัวช่วยสำคัญในการเข้าสู่เซลล์ที่โพรงจมูก^{8,9} เมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮสต์แล้วไวรัสจะทำการสังเคราะห์พอลิโปรตีน (polyprotein processing) และถอดรหัสสำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของเอนไซม์ replicase-transcriptase จากนั้นเกิดการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอโดยใช้เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase เมื่ออาร์เอ็นเอถูกแปลรหัสเพื่อสร้างโปรตีนจะเข้าสู่การเป็นไวรัสระยะสมบูรณ์ และออกนอกเซลล์ด้วยกระบวนการเอ็กโซไซโทซิส¹⁰

ยาที่นำมารักษาโรคโควิด-19

เนื่องจากเป็นโรคติดต่ออุบัติใหม่ที่ยังไม่มียารักษาอย่างจำเพาะเจาะจง และการผลิตยารักษาใหม่ต้องใช้ระยะเวลานาน ดังนั้น แพทย์และนักวิจัยจึงมีการนำยาที่มีอยู่แล้ว ได้แก่ กลุ่มยาต้านไวรัส กลุ่มยาอื่นๆ และสมุนไพรเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพหรือผลจากการใช้ยา (efficacy) ความปลอดภัย (safety) ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 และกลไกการทำงานของยาแต่ละชนิดต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในระยะต่างๆ ในปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนทดลองทางคลินิกเป็นจำนวนมาก และได้มีการพัฒนาและนำมาใช้รักษาผู้ป่วยแล้วในหลายๆ ประเทศ ดังนี้

1. กลุ่มยาต้านไวรัส SARS-CoV-2 (Antivirals for SARS-CoV-2 infection)

1.1 Fusion inhibitor ได้แก่

1.1.1 Umifenovir

Umifenovir เป็นยาที่มีขอบเขตในการออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) เป็นยาต้านไวรัสสำหรับโรคไข้หวัดใหญ่ (influenza) จากเชื้อไวรัส influenza ชนิดเอและบี¹¹ รวมถึงไวรัสที่ก่อโรคตับอักเสบบี (hepatitis C)¹² ในประเทศจีนและรัสเซียมีการนำยา umifenovir มาใช้รักษาโรคโควิด-19 เนื่องจากมีกลไกในการยับยั้งการรวมตัวของไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์โฮสต์ (fusion inhibitor) นอกจากนี้ ยายังมีเป้าหมายจำเพาะต่อ S protein และตัวรับ ACE2 จึงทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์โฮสต์ได้¹³ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา umifenovir ได้ผลลัพธ์ที่ดีต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส SARS¹⁴ ขนาดของยา umifenovir เพื่อป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ คือ รับประทาน 200 มิลลิกรัม ทุกๆ 8 ชั่วโมง วันละ 3 ครั้ง ไม่เกิน 10 วัน จากการศึกษาของ Wang และคณะ¹⁵ ได้ศึกษายา umifenovir ในมนุษย์ (NCT04260594) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาต่อการป้องกันไวรัส SARS-CoV-2

ด้วยวิธีศึกษาแบบสังเกต (nonrandomized study) โดยใช้ขนาดเดียวกันกับการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในคนไข้ชาวจีนจำนวน 67 รายที่เป็นโรคโควิด-19 พบว่าคนไข้ที่ได้รับยา umifenovir เป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 9 วันมีอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น อาการแพ้จากยา คลื่นไส้อาเจียน หรืออาจเพิ่มเอนไซม์ตับทรานซามินเนสจากการที่ตับได้รับความเสียหายได้ การศึกษาประสิทธิภาพของยา hydroxychloroquine ร่วมกับยา umifenovir เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine ร่วมกับยา Lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 จำนวน 100 ราย ด้วยวิธี open-label randomized controlled พบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงของการติดเชื้อที่ดีขึ้น และลดระยะเวลาในการรักษาที่โรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับยา hydroxychloroquine ร่วมกับยา umifenovir การศึกษาในอนาคตอาจเพิ่มเติมโดยเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร หรือใช้การศึกษาแบบ multicenter ต่อไปเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยาต่อการรักษาโรคโควิด-19¹⁶

1.1.2 Camostat mesylate

Camostat mesylate เป็นยาที่นำมาใช้รักษาโรคตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ในประเทศญี่ปุ่น⁸ การนำยา camostat mesylate มาใช้รักษาโรคโควิด-19 เนื่องจากยามีกลไกในการยับยั้งการรวมตัวของไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์โฮสต์เช่นกัน โดยมีผลต่อไวรัส SARS-CoV-2 คือ ยับยั้งเอนไซม์ TMPRSS2 ทำให้รบกวนการจับกันระหว่าง spike protein ของไวรัสกับตัวรับ ACE2 ในการเข้าสู่เซลล์ ไวรัสจึงเข้าสู่เซลล์โฮสต์ไม่ได้¹⁷ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา camostat mesylate สามารถป้องกันไวรัส SARS-CoV เข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวหลอดลมของมนุษย์ได้¹⁸ นอกจากนี้ การทดลองทางคลินิกในประเทศเดนมาร์กและเยอรมัน เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพเมื่อ

ใช้ยาร่วมกันระหว่างยา camostat mesylate และ hydroxychloroquine เทียบกับ hydroxychloroquine เพียงชนิดเดียว ยังได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า¹⁹

1.2 Protease inhibitor ได้แก่

1.2.1 Lopinavir/Ritonavir หรือ LPV/r

LPV/r ได้รับการอนุมัติจาก FDA ให้ใช้ร่วมกันเพื่อป้องกันและรักษาโรคเอดส์ ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส human immune deficiency virus 1 (HIV-1) ยาทั้งสองชนิดจัดอยู่ในกลุ่ม protease inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ของไวรัสโดยตรง จึงมีผลจำเพาะต่อเชื้อไวรัสมากกว่าเซลล์โฮสต์²⁰ LPV/r สามารถยับยั้งเอนไซม์ 3CLpro (3-chymotrypsin-like cysteine protease) ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนไวรัส เมื่อเข้าสู่เซลล์โฮสต์ จึงเป็นกลุ่มยาที่น่าสนใจในการนำมาใช้รักษาโรคโควิด-19²¹ การใช้ LPV/r จะใช้ ritonavir ขนาดต่ำ (100-200 มิลลิกรัม) เพื่อช่วยเพิ่มฤทธิ์ lopinavir ทำให้มีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) เพิ่มขึ้น ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยา และป้องกันการเกิดเมแทบอลิซึมแรกที่ลำไส้ (intestinal first-pass metabolism)²² ส่งผลให้ยา lopinavir ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น จึงสามารถลดความถี่และขนาดยา lopinavir ได้ lopinavir มีประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัส SAR-CoV-2 ได้ในหลอดทดลอง มีค่า $EC_{50} = 26.36 \mu M$ ²³ ในทางคลินิกผู้ป่วยโรคโควิด-19 ให้ LPV/r ขนาด 400/100 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน ระยะเวลา 10-16 วัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามารถลดปริมาณเชื้อไวรัสและลดอาการปอดบวมลงภายในระยะเวลาที่ได้รับยา²⁴ อย่างไรก็ตาม พบว่าการศึกษาผลของยา LPV/r ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ไม่สัมพันธ์ต่อการลดระยะเวลาในการรักษาโรค ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค²⁵ นอกจากนี้ ยา LPV/r มีผลข้างเคียง

ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียนมาก ปวดท้อง อูจจาระร่วง และตับอักเสบ²⁴ ดังนั้น ปัจจุบัน ยา LPV/r จึงไม่ถูกแนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19

1.2.2 Darunavir

Darunavir เป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์เหมือนกับยา lopinavir ในการยับยั้งเอนไซม์ 3CLpro และนิยมใช้ยาชนิดนี้มาใช้ร่วมกับยา ritonavir มีการนำยา darunavir มาใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในประเทศอิตาลี²⁶ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าการใช้ร่วมกันระหว่างยา darunavir และ ritonavir หรือ cobicistat ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงต่อเอนไซม์ CYP3A4 แล้วพบว่าให้ผลลัพธ์ที่ดีในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส SARS-CoV-2²⁷ โดยใช้ขนาดยา darunavir 600 มิลลิกรัมร่วมกับยา ritonavir 100 มิลลิกรัม ทุกๆ 12 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดนี้อาจส่งผลข้างเคียงคือทำให้ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน มีผื่นขึ้น²⁸ สำหรับการศึกษาทางคลินิกในประเทศไทย (NCT04303299) อยู่ในขั้นตอนการประเมินประสิทธิภาพสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในการใช้ยา darunavir ร่วมกับยา hydroxychloroquine²⁹ งานวิจัยทางคลินิกในประเทศจีน (NCT04252274) ศึกษาการใช้ร่วมกันระหว่างยา darunavir และ cobicistat (DRV/c) ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา DRV/c ไม่สามารถกำจัดไวรัสทั้งยังแสดงอาการไม่พึงประสงค์ในภายหลัง จึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยโรคโควิด-19 รักษาด้วยยาชนิดนี้³⁰

1.3 RNA polymerase inhibitor ได้แก่

1.3.1 Remdesivir

Remdesivir หรือ GS-5734 เป็นยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleotide analog สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบว่าออกฤทธิ์กว้างในการต้านเชื้อ

RNA ไวรัส จึงถูกนำมาใช้รักษาโรคจากไวรัส filoviruses ก่อโรคไข้เลือดออก Ebola และ Coronaviruses ก่อโรคเมอร์ส และโรคซาร์ส เป็นต้น³¹ Remdesivir อยู่ในรูป prodrug ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ จะถูกเมแทบอลิซึมภายในเซลล์ เป็น Adenosine triphosphate analog สามารถออกฤทธิ์ได้โดยยับยั้งการทำงานของไวรัสเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ทำให้การถอดรหัสสารพันธุกรรมของไวรัสถูกยับยั้งลง ไวรัสจึงไม่สามารถแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนได้³² ยาสามารถลดการสังเคราะห์ RNA ของไวรัส SARS-CoV และ MERS-CoV ได้ จึงมีการศึกษาเพื่อรักษาโรคโควิด-19³³ การศึกษา ยา remdesivir ต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในเซลล์ Vero E6 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบค่า $EC_{50} = 0.77 \mu M$ ³² การทดลองในมนุษย์เพื่อรักษาโรคโควิด-19 โดยการฉีดยา remdesivir เข้าหลอดเลือดดำ 200 มิลลิกรัม ในวันแรก ตามด้วย 100 มิลลิกรัม/วัน ไปอีก 9 วัน จนครบ 10 วัน พบว่ายังพบเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อยู่ทางเดินหายใจส่วนบน แต่ปริมาณที่ลดลง และอาการป่วยทางคลินิกดีขึ้น³⁴ ขณะนี้ยังอยู่ในการศึกษาในชั้นคลินิกในเฟส 3 เพื่อที่จะประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา remdesivir ในผู้ป่วยเพื่อรักษาโรคโควิด-19 ในประเทศสหรัฐอเมริกา นอร์เวย์ และฝรั่งเศส (NCT04292899, NCT04321616, NCT04315948)^{35,36} ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ มีผลต่อการทำงานของตับ พบค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น การทำงานของไตแย่ลง ผื่นขึ้น และความดันโลหิตต่ำ³⁷

1.3.2 Ribavirin

Ribavirin เป็นยาด้านไวรัสกลุ่ม guanine analog ออกฤทธิ์กว้างในการต้านเชื้อทั้ง RNA และ DNA ไวรัส³⁸ ปัจจุบันใช้ร่วมกับ interferon-alpha ($IFN-\alpha$) เพื่อรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis C หรือ HCV)³⁹ ใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาโรคติดเชื้อไวรัส Respiratory Syncytial Virus (RSV) ที่ก่อให้เกิดปัญหาในระบบทางเดินหายใจในเด็กเล็ก

โดยเฉพาะ⁴⁰ กลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับยา remdesivir คือยาอยู่ในรูป prodrug จะถูกเมแทบอลิซึมภายในเซลล์เพื่อเปลี่ยนให้อยู่ในรูป ribavirin triphosphate (RTP) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของไวรัสเอนไซม์ RNA polymerase ทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้⁴¹ อีกกลไกหนึ่งคือยับยั้ง Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ของเซลล์โฮสต์ ทำให้ Guanosine triphosphate (GTP) ภายในเซลล์ลดลง มีผลลดการสังเคราะห์โปรตีนไวรัสและการเพิ่มจำนวนไวรัส⁴² แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาผลของยาต่อไวรัส SARS-CoV ต้องใช้ขนาดยาที่สูง เช่น ใช้ขนาดยา 1.2 ถึง 2.4 กรัม โดยให้ผู้ป่วยรับประทานทุกๆ 8 ชั่วโมง เพื่อให้ยาส่งผลไปยังกระบวนการ replication ของไวรัสอาร์เอ็นเอ⁴³ การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ต่อผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งในเรื่องของระยะเวลาการตรวจไม่พบเชื้อไวรัส และอัตราการตาย เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ ribavirin⁴⁴ จากแนวทางในการป้องกันการวินิจฉัย และการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีภาวะปอดบวมในประเทศจีนได้แนะนำให้ใช้ยา ribavirin ร่วมกับ $IFN-\alpha$ หรือยา lopinavir และ ritonavir⁴⁵ สำหรับอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น ส่งผลต่อการสร้างเลือดแดงทำให้เกิดภาวะเลือดจาง มีผลต่อการทำงานของตับ⁴³ รวมถึงมีข้อระมัดระวังที่ถูกรายงานว่ายามีความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดทารกหรือตัวอ่อนในครรภ์ มีความผิดปกติหรือพิการได้ และมีข้อห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจ⁴⁶

1.3.3 Favipiravir หรือ T705 (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide)

Favipiravir ถูกค้นพบและผลิตขึ้นโดยบริษัท Toyama Chemical Co., Ltd ในประเทศญี่ปุ่น เป็นยาด้านไวรัสกลุ่ม Guanine analog มีผลต่อ RNA ไวรัสวงกว้าง เช่น Arenaviruses และ Bunyaviruses ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกจากไวรัส⁴⁷

และ Filoviruses ก่อโรคอีโบลา (Ebola)⁴⁸ จึงเป็นหนึ่งในยาที่ได้รับการสนใจ ยาอยู่ในรูป prodrug จะถูกเมแทบอลิซึมภายในเซลล์เพื่อเปลี่ยนให้อยู่ในรูป Favipiravir ribofuranosyl-5' triphosphate และสามารถยับยั้งเอนไซม์ RdRp ทำให้กระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมถูกยับยั้งลง เช่นเดียวกับ remdesivir และ ribavirin⁴⁹ ยา favipiravir ถูกนำมาใช้รักษาโรคอีโบลาและไข้หวัดใหญ่ในประเทศญี่ปุ่น และได้รับอนุมัติให้ใช้เพื่อเป็นยาที่ใช้รักษาโรคไวรัสไข้หวัดใหญ่ (Influenza virus) ที่เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส⁵⁰ ในการศึกษาฤทธิ์ในการต้านไวรัส SARS-CoV-2 ของยา favipiravir ในเซลล์ Vero E6 ต่อเชื้อไวรัส SAR-CoV-2 มีค่า $EC_{50} = 61.88 \mu M$ ⁴¹ ขนาดยาที่ใช้เพื่อรักษาโรคโควิด-19 สูงถึง 2,400 มิลลิกรัม ทุกๆ 12 ชั่วโมง วันละ 2 ครั้ง ในวันแรก และวันถัดไป 1,800 มิลลิกรัม ทุกๆ 12 ชั่วโมง วันละ 2 ครั้ง⁴⁹ การศึกษาแบบสุ่มในขั้นคลินิกของประเทศจีนได้อธิบายว่าผู้ป่วยที่ถูกรักษาด้วยยา favipiravir มีประสิทธิภาพที่ดี ทำให้อาการปอดบวม (pneumonia) ดีขึ้นอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ติดเชื้อในระยะแรกๆ มีผลข้างเคียงน้อย ลดระยะเวลาในการติดเชื้อไวรัสจาก 11 วัน เป็น 4 วัน และผลของการเอกซเรย์ปอดพบว่าปอดสามารถทำงานได้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับยา⁵¹ นอกจากนี้ในการทดลองระดับคลินิกแบบสุ่ม (randomized trials) มีการประเมินประสิทธิภาพของ favipiravir ร่วมกับ interferon- α (ChiCTR2000029600) และ favipiravir ร่วมกับ baloxavir marboxil (ChiCTR2000029544) ซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษาลงถึงประสิทธิภาพ⁵² แต่เนื่องด้วยข้อมูลในการศึกษา favipiravir ไม่มากนักในประเทศสหรัฐอเมริกา FDA จึงยังไม่อนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคโควิด-19 แต่ปัจจุบัน favipiravir ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคโควิด-19 ในประเทศญี่ปุ่นและอินโดนีเซีย³⁶ ผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ คือ ทำให้ท้องเสีย เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดเกิน หรืออาจมีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น⁵³

มีรายงานพบว่ายา favipiravir เสี่ยงทำให้ทารกหรือตัวอ่อนในครรภ์มีความผิดปกติและพิการ (teratogenicity/embryotoxicity) จึงไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์⁵⁴

2. กลุ่มยาอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มยาต้านไวรัส (Non-antiviral drugs against SARS-CoV-2 infection) ได้แก่

2.1 Chloroquine และ Hydroxychloroquine

ยา chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมาลาเรียและโรคที่เกิดอาการอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (Systemic lupus erythematosus, SLE) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA)⁵⁵ โดยยาจะทำหน้าที่ป้องกันการหลอมรวมของไวรัส จากการยับยั้งกระบวนการไกลโคซิเลชัน (glycosylation) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ช่วยสร้างโปรตีนจากการเติมคาร์โบไฮเดรตบนตัวรับของเซลล์โฮสต์ มีบทบาทในการยับยั้งกระบวนการ proteolytic ยาสามารถยับยั้งกระบวนการเอ็กโซไซโทซิส ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์โฮสต์ได้ นอกจากนี้ พบว่ายา chloroquine และ hydroxychloroquine สามารถปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันได้โดยลดการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ต่างๆ⁵⁶ ในการรักษาโรคโควิด-19 ยาสามารถแย่งจับกับโปรตีนตัวรับ ACE2 แบบแข่งขัน (competitive binding) จึงทำให้ไวรัส SARS-CoV-2 สามารถจับกับตัวรับบนผิวของเซลล์โฮสต์ลดลง ซึ่งลดความสามารถในการเกาะเข้าสู่เซลล์โฮสต์ และยังพบว่ายาทั้งสองชนิดมีผลต่อการลดการแพร่เชื้อไวรัสระยะสุดท้าย (last stage) ก่อนไวรัสที่จะแพร่เชื้อไปยังเซลล์อื่นๆ⁵⁷ การศึกษาผลของ chloroquine และ hydroxychloroquine ต่อเชื้อไวรัส SAR-CoV-2 ในหลอดทดลองเป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการติดไวรัสในเซลล์ได้ 50% (EC_{50}) คือ 23.90 และ 6.14 μM ตามลำดับ⁵⁸ การศึกษาในมนุษย์พบว่าเมื่อให้ยา chloroquine กับ

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ชาวจีนจำนวนมากกว่า 100 ราย ให้ผลลัพธ์ที่ดี แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลทางคลินิกของนักวิจัยยังไม่เปิดเผยให้ทราบรายละเอียดมากนัก⁵⁹ รายงานการศึกษายา hydroxychloroquine ในประเทศฝรั่งเศส มีรูปแบบการทดลอง open-label nonrandomized มีจำนวนคนใช้ทั้งหมด 36 ราย (คนไข้ได้รับยา 20 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา 16 ราย) โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาขนาด 200 มิลลิกรัม ทุกๆ 8 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามารถเพิ่มการกำจัดไวรัสได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ นักวิจัยได้เพิ่มยา azithromycin กับคนไข้ที่ได้รับยา hydroxychloroquine พบว่าสามารถกำจัดไวรัสได้ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับได้ยา hydroxychloroquine เพียงชนิดเดียว แต่ยังเป็นการศึกษาในขนาดประชากรกลุ่มเล็กและยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของยาทางคลินิก⁶⁰ การใช้ยาทั้งสองชนิดเพื่อนำมารักษาโรคโควิด-19 ในขณะนี้ใช้ขนาดยา chloroquine 500 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน ไม่เกิน 10 วัน และ hydroxychloroquine ขนาดยาครั้งแรก 400 มิลลิกรัม และขนาดยาครั้งถัดไป 200 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน หลังจากให้ยาพบว่า ตรวจไม่พบเชื้อในสารคัดหลั่งของคนไข้ในระยะเวลาที่ให้ยา คนไข้มีผลการตรวจทางรังสีวิทยาดีขึ้น เพิ่มการกำจัดไวรัส SARS-CoV-2 ลดการเป็นโรคปอดบวมและลดระยะเวลาการติดเชื้อไวรัส⁵⁸ ผลข้างเคียงจากยา คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการที่ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่พบจากยา คือ อาจส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติหรือเกิดกลุ่มอาการระยะคิวทียาวผิดปกติ (QTc prolongation) ซึ่งเป็นพิษต่อหัวใจ หรืออาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกของผู้ที่พร่องเอนไซม์ G6PD ได้⁶¹ อย่างไรก็ตาม มีผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ได้รายงานว่าไม่แสดงประโยชน์ทางคลินิกต่อผู้ป่วยภายหลังได้รับยา hydroxychloroquine^{62,63} นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับยา hydroxychloroquine และยา azithromycin เมื่อได้รับร่วมกันทำให้ยาทั้งสองชนิดมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว

กว่าปกติ ทำให้ผู้ป่วยมีระยะคิวทียาวนานขึ้น อาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยโรคโควิด-19 รักษาด้วยยา chloroquine hydroxychloroquine และยา azithromycin⁶⁴

2.2 Azithromycin

Azithromycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์วงกว้างกลุ่ม macrolide มีผลยับยั้งการทำงานของแบคทีเรีย (bacteriostatic) โดยขัดขวางการสร้างโปรตีนผ่านการยับยั้งการทำงานของไรโบโซมขนาด 50S ปกติเป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ จึงสนใจนำมาใช้เพื่อรักษาโรคโควิด-19⁶⁵ การวิจัยในหลอดทดลองพบว่าเมื่อให้ hydroxychloroquine ร่วมกับยา azithromycin ให้ผลเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ในการยับยั้งไวรัส SARS-CoV-2⁶⁶ ในระดับคลินิกผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ได้รับ hydroxychloroquine ขนาด 90 มิลลิกรัมในวันแรก และ 45 มิลลิกรัม ในวันถัดไป ร่วมกับ azithromycin ขนาด 250 มิลลิกรัม ให้ผลไม่แตกต่างกันทางสถิติ⁶⁷ สามารถร่วมกับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin (จำนวน 26 คน) ตรวจไม่พบเชื้อไวรัส 57.1% ในวันที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ hydroxychloroquine (จำนวน 20 คน) อย่างเดียว⁶⁰ ในขณะที่การศึกษาเชิงอภิมาน (meta-analysis) ของ Fiolet และคณะ⁶⁸ แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยา hydroxychloroquine ร่วมกับยา azithromycin อาจเกิดความเสี่ยงต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคโควิด-19 เพิ่มขึ้น ข้อควรระวังการใช้ยา ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (QT prolongation)

2.3 Corticosteroids

Corticosteroids เป็นฮอร์โมนที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อเลียนแบบการสร้างฮอร์โมนของต่อมหมวกไต มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ กดภูมิคุ้มกัน เมื่อผ่านเข้าสู่

เยื่อหุ้มเซลล์จับกับตัวรับ glucocorticoid และเคลื่อนที่เข้าไปในนิวเคลียสไปจับในตำแหน่งที่ควบคุมการสังเคราะห์ยีนและโปรตีน ซึ่งเรียกว่า glucocorticoid response elements ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง phospholipase A2 และ cyclooxygenase-2 ซึ่งตอบสนองเกี่ยวกับการสร้างสื่ออักเสบ เช่น prostaglandin และ leukotriene ทำให้ลดเซลล์อักเสบต่างๆ ได้แก่ macrophages, eosinophils, lymphocytes, mast cells และ dendritic cells⁶⁹ ซึ่งปกติ corticosteroids จะใช้ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) หรือมีการอักเสบที่ปอด การนำมาใช้ในผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เพื่อลดการอักเสบจากการติดเชื้อในบริเวณปอด แต่ไม่ใหยาในขนาดปกติ เนื่องจากทำให้ลดการกำจัดไวรัสลง และเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสซ้ำ เพราะยามีผลลดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย จึงต้องใช้ขนาดยาต่ำและไม่ควรใช้เกิน 7 วัน⁷⁰ การศึกษาทางคลินิกของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ชาวจีนจำนวน 201 ราย ที่มีกลุ่มอาการ ARDS หลังจากให้ยา methylprednisolone พบว่าลดอัตราการเสียชีวิตลงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา⁷¹ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Horby และคณะ⁷² ใ้ยา dexamethasone ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการปอดอักเสบรุนแรง พบว่าผู้ที่ได้รับยา มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาชนิดนี้ เนื่องจากลดอาการอักเสบจากอาการปอดบวมลงได้ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาอื่นหลังจากที่ผ่านมาพบผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก หลังจากได้รับยากลุ่มนี้หากต้องมีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ต้องมีการควบคุมขนาดยาอย่างระมัดระวัง

2.4 Tocilizumab

Tocilizumab เป็นยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ในระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ใหญ่ หรือโรคข้ออักเสบอื่นๆ และใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก tocilizumab

มีลักษณะเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จับจำเพาะต่อตัวรับ interleukin-6 ทำให้ IL-6 ออกฤทธิ์ไม่ได้ ซึ่ง IL-6 เป็นหนึ่งในไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ และก่อให้เกิดภาวะ cytokine storm นำไปสู่การเกิดภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง⁷³ ในคนไข้ที่ติดเชื้อโควิด-19 ได้รับ tocilizumab ขนาด 400 มิลลิกรัม พบว่าคนไข้มีผลการตรวจทางรังสีของปอดดีขึ้นหลังได้รับยา⁷⁴ ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ tocilizumab ต่อผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึง 45% แต่พบว่าการกลับเป็นซ้ำ (super infection) สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁷⁵ ขณะเดียวกันการศึกษาในประเทศอิตาลี ผลของการใช้ยา tocilizumab ในคนไข้โรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงจำนวน 148 ราย พบว่าระดับ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการอักเสบเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดอยู่ในระดับที่ปกติและมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁷⁶ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้คือการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน คออักเสบ ปวดศีรษะ ความดันโลหิตสูง

2.5 Bamlanivimab

Bamlanivimab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ผลิตเลียนแบบแอนติบอดีที่มนุษย์สร้างขึ้นเพื่อต่อสู้กับการติดเชื้อไวรัส ยามีลักษณะคล้ายแอนติบอดีชนิด IgG1K ของมนุษย์ (recombinant neutralizing human IgG1K monoclonal antibody) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับที่บริเวณที่ตัวรับ Receptor-Binding Domain (RBD) บนสไปก์โปรตีนของไวรัส และป้องกันการจับระหว่างสไปก์โปรตีนกับตัวรับ ACE2 บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์โฮสต์⁷⁷ งานวิจัยในหลอดทดลองพบว่าเมื่อให้ยา bamlanivimab ร่วมกับยา etesevimab ซึ่งเป็นโมโนโคลนอล

แอนติบอดีเช่นกัน สามารถลดการทำงานของไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ P.1 และ B.1351 อย่างมีนัยสำคัญ⁷⁸ การศึกษาประสิทธิภาพของยา bamlanivimab ร่วมกับยา etesevimab ในอาสาสมัคร ด้วยวิธี double-blind อย่างสุ่ม ใน phase3 โดยให้ยา bamlanivimab ขนาด 2,800 mg ร่วมกับยา etesevimab ขนาด 2,800 mg ด้วยวิธีฉีดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองชนิดสามารถลดเชื้อไวรัส ลดระยะการรักษาที่โรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁷⁹ จากแนวทางในการรักษาโรคโควิด-19 (COVID-19 treatment guideline panel) ได้แนะนำให้ใช้ยา bamlanivimab ขนาด 700 mg ร่วมกับยา etesevimab ขนาด 1,400 mg สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งอาจมีความเสี่ยงในการพัฒนาของโรคได้ อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย อาเจียน ปวดหัว อาการคัน ภาวะภูมิไวเกิน⁸⁰

การศึกษาสมุนไพรเพื่อต้านโรคโควิด-19

กระชายขาว

กระชายขาวมีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. จัดอยู่ในวงศ์ขิง (Zingiberaceae) พบได้ในประเทศจีน และบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการต้านการอักเสบจากภูมิแพ้ ต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านอนุมูลอิสระ และต้านมะเร็ง⁸¹ จากงานวิจัยในประเทศไทย ได้ทำการตรวจคัดกรองสารสำคัญจากสารสกัดจากสมุนไพรไทยกว่า 122 ชนิด ด้วยวิธี high throughput พบว่าสาร panduratin A ที่สกัดได้จากกระชายขาว มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยที่ความเข้มข้น 10 μ M สามารถยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สูงถึง 99.97% และไม่เป็นพิษต่อเซลล์ กลไกที่เป็นไปได้ คือ panduratin A สามารถยับยั้งกระบวนการเอนโดไซโทซิสของไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮสต์ได้ และยับยั้งกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัส ผ่านการยับยั้งเอนไซม์โปรติเอส

ของไวรัส ซึ่งการศึกษาสารสกัดจากกระชายขาวยังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนาในระดับคลินิก และการศึกษาถึงความปลอดภัยในคนไข้⁸² นอกจากนี้ ยังพบว่า panduratin A ในกระชายขาวมีความสามารถยับยั้งการทำงานของ HIV-1 ได้⁸³

ขมิ้นชัน

ขมิ้นชันมีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Curcuma longa* L. (*Curcuma domestica* Valetton) จัดอยู่ในวงศ์ขิง (Zingiberaceae) มีสารสำคัญ คือ curcumin มีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ลดการอักเสบ⁸⁴ และมีฤทธิ์ต้านไวรัสจากการรบกวนกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้โดยตรง⁸⁵ สำหรับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 พบว่าสาร curcumin มีเป้าหมายและสัมพรรคภาพต่อการจับและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 3CLpro และ cathepsin K ทำให้ไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ และเพิ่มจำนวนในเซลล์โฮสต์ได้ มีประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ลงได้⁸⁶ เนื่องจากขมิ้นชันเป็นสมุนไพรที่มีผลข้างเคียงน้อยจึงเป็นที่สนใจในการนำมาใช้รักษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ยังมีไม่มากนักในปัจจุบัน

คอนวาเลสเซนต์ พลาสมา (convalescent plasma)

คอนวาเลสเซนต์ พลาสมา หรือโปรตีนภูมิคุ้มกันที่ได้จากการบริจาคเลือดของผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคแล้วฟื้นตัว ในคอนวาเลสเซนต์ พลาสมา มีแอนติบอดีต่อเชื้อ กลไกที่คาดว่าเกิดขึ้นหลังจากที่ได้รับคอนวาเลสเซนต์ พลาสมาเนื่องจากในพลาสมาของคนไข้ที่หายจากโรคจะมีอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ร่างกายของผู้ป่วยสร้างขึ้นมา โดยเฉพาะอิมมูโนโกลบูลิน G (IgG) ทำหน้าที่ในการจับที่ epitope ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของแอนติเจน (antigen) ของไวรัส แอนติบอดีจะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement system) และกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสร้างภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น⁸⁷

นอกจากนี้ IgG จะไปจับกับ S protein ทำให้ไวรัสไม่สามารถจับกับตัวรับ ACE-2 ของเซลล์โฮสต์ ซึ่งเป็นไปได้ว่าหากผู้ป่วยที่เป็นโรคโควิด-19 ได้รับแอนติบอดีจากพลาสมาชนิดนี้จะช่วยให้อาการดีขึ้นได้⁸⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อให้พลาสมาของผู้ป่วยที่หายจากโรคเมอร์ส และซาร์ส แก่ผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคโควิด-19 สามารถทำให้คนไข้มีอาการดีขึ้น และกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV ได้^{89,90} องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้คอนวาลีสเซนต์ พลาสมาจากผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ฟื้นตัวแล้วมารักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในกรณีฉุกเฉิน⁹¹ การให้คอนวาลีสเซนต์พลาสมาแก่ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงชาวจีนพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นภายใน 12 วัน⁹² และมีรายงานการฉีดอิมมูโนโกลบูลิน ขนาด 0.3 ถึง 0.5 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 วัน แล้วให้ผลลัพธ์ที่ดีในการลดปริมาณไวรัสในสารคัดหลั่ง⁹³ ในขณะที่รายงานของ Simonovich และคณะ⁹⁴ ศึกษาประสิทธิภาพของคอนวาลีสเซนต์ พลาสมาแก่ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและมีอาการปอดอักเสบ พบว่าผลทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับคอนวาลีสเซนต์ พลาสมาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สรุปผล

การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ถือเป็นวิกฤตการณ์ทางด้านสาธารณสุขที่ยิ่งใหญ่ที่สุดของโลกในปัจจุบัน แม้ว่าจะยังไม่มีวัคซีนต้านไวรัสที่จำเพาะต่อโรคนี้ แต่การค้นหายาใหม่ๆ ที่มีฤทธิ์ต่อต้านไวรัส SARS-CoV-2 อาจเป็นทางเลือกในการกำจัดเชื้อไวรัสชนิดนี้ นอกจากยาด้านไวรัส ยารักษาโรคตับอ่อนอักเสบ ยาด้านมาลาเรีย ยาด้านอักเสบ ยาปฏิชีวนะ ยาควบคุมแล้วยังมีการใช้สมุนไพร หรือการให้คอนวาลีสเซนต์พลาสมา แก่ผู้ป่วยที่มีอาการหนักแล้ว ซึ่งให้ผลลดปริมาณไวรัสและลดความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยลงได้เช่นกัน ส่วนการทดลองทางคลินิกสำหรับยาตัวอื่นๆ ยังมีอีกมากมาย โดยอยู่ระหว่างการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่มีความเป็นไปได้ สำหรับนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ปัจจุบันการพัฒนาและผลิตวัคซีนต้านไวรัส SARS-CoV-2 สำเร็จเรียบร้อยแล้ว แต่ยังไม่มีทั่วถึงในหลายประเทศ ดังนั้น ประเทศไทยจึงมีแนวทางการรักษาโรคโควิด-19 สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่จัดทำโดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (ฉบับปรับปรุง 18 ตุลาคม 2563)²⁸ เพื่อเป็นแนวทางในการปฏิบัติต่อผู้ป่วย

ตารางสรุปการใช้ยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19

กลุ่มยา	กลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา	เหตุผลที่ถูกเลือกมาใช้	ผลข้างเคียง	สถานะหรือข้อมูลปัจจุบัน
Antiviral drugs	Fusion inhibitor	Umifenovir	- ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส - ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย - ลดระยะเวลาในการรักษา	- แพ้ยา - คลื่นไส้ - อาเจียน - มีผลต่อการทำงานของตับ	ไม่แนะนำเป็นยาเดี่ยว ควรใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นร่วมในการรักษาโรคโควิด-19
		Camostat mesylate	- สามารถป้องกันไวรัส SARS-CoV เข้าสู่เซลล์เยื่อผิว - หลอดลมของมนุษย์ได้	- แพ้ยา ผื่น คัน - คลื่นไส้ - อาเจียน - มีผลต่อการทำงานของตับ	อยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกเพิ่มเติม
	Protease inhibitor	Lopinavir/Ritonavir	- ลดปริมาณเชื้อไวรัส - ลดอาการปอดบวมได้ - ลดระยะเวลาในการรักษาโรค	- คลื่นไส้ - อาเจียนมาก - ปวดท้อง - อูจจาระร่วง - ตับอักเสบ	ไม่แนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19
		Darunavir	- ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส	- ท้องเสีย - คลื่นไส้ อาเจียน - ผื่น	ไม่แนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19
	RNA polymerase inhibitor	Remdesivir	- ลดปริมาณเชื้อได้	- มีผลต่อการทำงานของตับและไต - ผื่นขึ้น - คลื่นไส้ อาเจียน - ความดันต่ำ	แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีการปอดบวมอย่างรุนแรง
		Ribavirin	- ทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในขนาดยาที่สูง	- ภาวะเลือดจาง - มีผลต่อการทำงานของตับ - ทารกหรือตัวอ่อนในครรภ์ผิดปกติหรือพิการ - ห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจ ⁹⁵	แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมีอาการปอดบวม ร่วมกับ IFN- α หรือยา lopinavir และ ritonavir
		Favipiravir	- ลดปริมาณไวรัสได้ดี	- ท้องเสีย - ภาวะกรดยูริกในเลือดเกิน - มีผลต่อตับ - ทารกหรือตัวอ่อนในครรภ์ผิดปกติหรือพิการ	แนะนำให้ใช้ได้ ในผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง ปานกลาง และรุนแรง

ตารางสรุปการใช้ยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 (ต่อ)

กลุ่มยา	กลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา	เหตุผลที่ถูกเลือกมาใช้	ผลข้างเคียง	สถานะหรือข้อมูลปัจจุบัน
Antimalarial drugs	- Glycosylation inhibition - Proteolytic inhibition - Exocytosis inhibition - ACE2 receptor inhibition	Chloroquine และ Hydroxychloroquine	ลดการแพร่เชื้อไวรัสระยะสุดท้าย		ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ azithromycin ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคโควิด-19
Antibiotic (macrolide)	Protein synthesis inhibition	Azithromycin	- รักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ - ใช้ร่วมกับ hydroxychloroquin ยับยั้งไวรัสได้ดี	หัวใจเต้นผิดจังหวะ (QT prolongation)	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ azithromycin ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคโควิด-19
Antiinflammation	Phospholipase A2 inhibition	Corticosteroids	ลดการอักเสบ	- กระดูกเปราะบาง - ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น - ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมีอาการรุนแรง มีอาการปอดบวม
Monoclonal Antibody	Interleukin-6 inhibitor	Tocilizumab	- ลดการกระตุ้นการอักเสบ - ลดอัตราการเสียชีวิต	- เสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน คออักเสบ - ปวดศีรษะ - ความดันโลหิตสูง	อยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกเพิ่มเติม
	Blocks S protein-ACE2 interactions	Bamlanivimab	- ลดปริมาณของไวรัส - ลดอัตราการเสียชีวิต	- คลื่นไส้ อาเจียน - ท้องเสีย - ปวดหัว - คื่น - ภาวะภูมิไวเกิน	แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงถึงปานกลาง โดยใช้ร่วมกับ ยา etesevimab

ตารางสรุปการใช้ยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 (ต่อ)

กลุ่มยา	กลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา	เหตุผลที่ถูกเลือกมาใช้	ผลข้างเคียง	สถานะหรือข้อมูลปัจจุบัน
สมุนไพร	ยับยั้งกระบวนการเอนโดไซโทซิสของไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮสต์ได้ และยับยั้งกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัส	กระชายขาว	สาร panduratin A ในกระชายขาว มีฤทธิ์ต้านไวรัส	อยู่ระหว่างการศึกษา	อยู่ในขั้นตอนการพัฒนาในระดับคลินิก และการศึกษาถึงความปลอดภัยในคนไข้
	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 3CLpro และ cathepsin K ทำให้ไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ และเพิ่มจำนวนในเซลล์โฮสต์ได้	ขมิ้นชัน	สาร curcumin ในขมิ้นชัน มีฤทธิ์ต้านไวรัส	อยู่ระหว่างการศึกษา	อยู่ในขั้นตอนการพัฒนาในระดับคลินิก และการศึกษาถึงความปลอดภัยในคนไข้

เอกสารอ้างอิง

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.
2. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. BMC medicine 2020;18:1-3.
3. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg 2020;76:71-6.
4. World Health Organization [Internet]. World Health Organization Coronavirus disease situation [updated 2021 May 12; cited 2021 May 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
5. Gorbalenya AE BS, Baric RS, de Groot RJ, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5:536-44.
6. Gerchman Y, Mamane H, Friedman N, et al. UV-LED disinfection of Coronavirus: Wavelength effect. J Photochem Photobiol B 2020;212:112044.
7. Chatterjee S. Understanding the nature of variations in structural sequences coding for coronavirus spike, envelope, membrane and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2. Envelope, membrane and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 (March 28, 2020). 2020. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3562504> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3562504>.

8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
9. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681-7.
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
11. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antivir Res* 2009;81:132-40.
12. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antivir Res* 2014;107:84-94.
13. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114:206-14.
14. Khamitov R, Loginova S, Shchukina V, et al. Antiviral activity of Arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol* 2008;53:9-13.
15. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71: 769-77.
16. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20:1-10.
17. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med* 2020;15: 1577-8.
18. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol* 2012;86:6537-45.
19. Bose CK, Basu M. Camostat in COVID-19. *Biochim Biophys Acta* 2020;484:417-22.
20. Chu C, Cheng V, Hung I, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
21. Liu Y, Liang C, Xin L, et al. The development of Coronavirus 3C-Like protease (3CLpro) inhibitors from 2010 to 2020. *Eur J Med Chem* 2020:112711.
22. ter Heine R, Van Waterschoot RA, Keizer RJ, et al. An integrated pharmacokinetic model for the influence of CYP3A4 expression on the in vivo disposition of lopinavir and its modulation by ritonavir. *J Pharm Sci* 2011;100:2508-15.
23. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antivir Res* 2020;178: 104786.

24. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
25. Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345-52.
26. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA, et al. National institute for the infectious diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep* 2020;12:3-9.
27. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nat Biotechnol* 2020;38:379-81.
28. Clinical practice and treatment guideline for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (last update 2 November 2021). Department of medical services, Ministry of public health. Available at https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content File/Covid_Health/Attach/Content File/Covid_Health/Attach/25641103093725AM_update-CPG_COVID_v19.5_n_02211102.pdf.
29. Kongsangdao S. Development antiviral drugs in the treatment of COVID-19. *J Dept Med Ser* 2020;45:5-8. Available at <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/244735>.
30. Chen J, Xia L, Liu L, et al., editors. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19 *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa241.
31. Ko W-C, Rolain J-M, Lee N-Y, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105933.
32. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101615.
33. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;295:4773-9.
34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36.
35. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health* 2020;9:100128.
36. Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, et al. Antivirals for COVID-19: A critical review. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021;9:90-8.
37. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36.
38. Sidwell RW, Huffman JH, GP Khare L, et al. Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-f8-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide. *Science* 1972;177:705-6.

39. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339:1485-92.
40. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000181.pub3>. Accessed 13 May 2021.
41. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30: 269-71.
42. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3:218.
43. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
44. Tong S, Su Y, Yu Y, et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56:106114.
45. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60.
46. Altinbas S, Holmes JA, Altinbas A. Hepatitis C Virus infection in pregnancy: An update. *Gastroenterol Nurs* 2020;43:12-21.
47. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2804.
48. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antivir Res* 2014;105: 17-21.
49. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;209: 107512.
50. Nature. Calling all coronavirus researchers: Keep sharing, stay open. *Nature* 2020;578:7.
51. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *J Eng* 2020;6: 1192-8.
52. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149-50.
53. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32:176.
54. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antivir Res* 2018;153:85-94.
55. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.

56. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105938.
57. Roldan EQ, Biasiotto G, Magro P, et al. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis?. *Pharmacol Res* 2020;158:104904.
58. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:732-9.
59. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020;14:72-3.
60. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
61. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105932.
62. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:623-31.
63. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild coronavirus disease 2019: A Randomized, Controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>. Accessed May 17, 2021.
64. Institute for Safe Medication Practices. Special Edition: Medication Safety Alert! 2020. Available at: <https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19>. Accessed May 12, 2021.
65. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S,. Azithromycin in COVID-19 patients: Pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug safety* 2020;43:691-8.
66. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020;145:104228.
67. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nat* 2020;585:584-7.
68. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microb Infect* 2021;27:19-27.

69. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28:1042-50.
70. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
71. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180: 934-43.
72. Horby P, Landrain M. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Recovery Trial Press Release. 2020; 5. Available at: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>. Accessed 13 May 2021.
73. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. *Hum Vaccines Immunother* 2017; 13:1972-88.
74. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117: 10970-5.
75. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa954. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>. Accessed 17 May, 2021.
76. Rossotti R, Travi G, Ughi N, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect* 2020;81:e11-e7.
77. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol* 2020;41:355-9.
78. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>. Accessed May 12, 2021.
79. Dougan M, Nirula A, Gottlieb RL, et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19. *N Eng J Med* 2021;385:1382-92.
80. National Institutes of Health [Internet]. COVID-19 treatment guidelines [updated 2021 April 21; cited 2021 May 13]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.

81. Isa N, Abdelwahab S, Mohan S, et al. In vitro anti-inflammatory, cytotoxic and antioxidant activities of boesenbergin A, a chalcone isolated from *Boesenbergia rotunda* (L.)(fingerroot). *Braz J Med Biol Res* 2012;45:524-30.
82. Kanjanasirirat P, Suksatu A, Manopwisedjaroen S, et al. 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;10:1-12.
83. Cheenpracha S, Karalai C, Ponglimanont C, et al. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Boesenbergia pandurata*. *Bioorg Med Chem* 2006;14:1710-4.
84. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, et al. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78: 2081-7.
85. Mathew D, Hsu W-L. Antiviral potential of curcumin. *J Funct Foods* 2018;40:692-9.
86. Oso BJ, Adeoye AO, Olaoye IF. Pharmacoinformatics and hypothetical studies on allicin, curcumin, and gingerol as potential candidates against COVID-19-associated proteases. *J Biomol Struct Dyn* 2020;1-12. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1813630>. Accessed May 17, 2021.
87. Maeda K, Higashi-Kuwata N, Kinoshita N, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 with IgG from COVID-19-convalescent plasma. *Sci Rep* 2021;11:1-12.
88. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:398-400.
89. Soo Y, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676-8.
90. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus* 2015;4:1-8.
91. Syal K. COVID-19: herd immunity and convalescent plasma transfer therapy. *J Med Virol* 2020;92:1380-2.
92. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323:1582-9.
93. Cao W, Liu X, Bai T, et al., editors. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa102.
94. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619-29.
95. Lagging M, Wejstål R, Uhnoo I, et al. Treatment of hepatitis C virus infection: updated Swedish consensus recommendations. *Scand J Infect Dis* 2009;41:389-402.