



โรงเรียนนายทหารอากาศอาวุโส
กรมยุทธศึกษาทหารอากาศ

หลักสูตรนายทหารอากาศอาวุโส รุ่นที่ ๗๙ ประจำปีการศึกษา ๒๕๖๔

หมวดวิชาที่ ๑ การบังคับบัญชาและการบริหาร บฝ.พิเศษ

วิชา นอส.๑๑๑๑ การเขียนเอกสารทางวิชาการ

เรียน น.ท.หญิง หฤทัยทิพย์ ตัณฑเทศ

จัดทำโดย น.ท.หญิง ณิชฎกานต์ ทำทอง

หมายเลข ๑๒ สัมนนาที่ ๕

วันที่ ๓๐ มิถุนายน พ.ศ.๒๕๖๕

การใช้ยา FAVIPIRAVIR สำหรับรักษา

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ถือเป็นโรคอุบัติใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ยาต้านไวรัสจึงเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา ยา Favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-Dependent RNA Polymerase ของเชื้อไวรัส SARS-COV2 ส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ของหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทยได้บรรจุให้ยา Favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่เป็นทางเลือกแรกของการรักษา บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลของยา Favipiravir ในเรื่องของขนาดการใช้ยา การปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องผลข้างเคียงของยาที่สำคัญ ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังการใช้ยา โดยเฉพาะกลุ่มที่วางแผนตั้งครรภ์ และหลักฐานทางวิชาการที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

คำจำกัดความของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (Coronavirus disease 2019; COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV2) เป็นเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เชื้อไวรัส SARS-COV2 ถูกค้นพบครั้งแรกในประเทศจีน เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 เป็นสาเหตุให้พบการระบาดและแพร่กระจายไปทั่วโลก ในปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สามารถแพร่กระจายเชื้อจากการพูดคุย ไอ หรือจามในระยะ 2 เมตร เป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะไม่แสดงอาการใน 2-3 วันแรก แต่ยังสามารถกระจายเชื้อสู่ผู้อื่นได้ ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการในวันที่ 4-5 หลังการรับเชื้อ และอาการคงอยู่เป็นเวลานาน 14 วัน โดยอาการแสดงของผู้ป่วยสามารถพบได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรง คือ ไข้ ไอ หายใจหอบเหนื่อย จนกระทั่งอาการรุนแรง คือ การเกิดภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ (multiple organ failure) ดังนั้น การเริ่มยาต้านไวรัสจึงมีความสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อย่างไรก็ตาม โรคติดเชื้อนี้เป็นโรคที่อุบัติใหม่ ทำให้ข้อมูลของยาต้านไวรัสจึงมีอยู่อย่างจำกัด

แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อโรงพยาบาล

กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขของประเทศ ได้กำหนดให้ยา Favipiravir เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ซึ่งการเข้าใจข้อมูลของยา Favipiravir ทางด้านข้อมูลยา ขนาดการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง ปฏิกริยาระหว่างยา และหลักฐานทางวิชาการ จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจ และสามารถใช้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดและมีความปลอดภัย

ขนาดยา Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ขนาดยาในผู้ใหญ่

สำหรับในประเทศไทยตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขได้กำหนดขนาดยา Favipiravir โดยแบ่งขนาดยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา Favipiravir สำหรับการให้ยาแบบ Loading dose คือ 3,200 มิลลิกรัมต่อวันและ Maintenance dose คือ 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และและกรณีผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา Favipiravir สำหรับการให้ยาแบบ Loading dose คือ 4,800 มิลลิกรัมต่อวันและ Maintenance dose คือ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ในส่วนขององค์การอนามัยโลก ได้กำหนดขนาดยา Favipiravir สำหรับการให้ยาแบบ Loading dose และ Maintenance dose คือ 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งเป็นขนาดยาที่อ้างอิงมาจากการศึกษาการใช้ยา Favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้ออีโบล่า

ขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก

แนวทางการรักษาผู้ป่วนติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ประเทศไทย กำหนดให้ใช้ยา Favipiravir ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ Loading dose คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ Maintenance dose โดยใช้น้ำหนัก Actual Body Weight ในการคำนวณขนาดยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Favipiravir

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Favipiravir ที่พบได้บ่อย คือ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น (ร้อยละ 4.79) ท้องเสีย (ร้อยละ 4.79) จำนวน neutrophil ต่ำลง (ร้อยละ 1.80) ระดับเอนไซม์ aspartase

aminotransferase (AST) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.80) และ ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.60) และ จากการรวบรวมข้อมูลจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Favipiravir ขององค์การอนามัยโลก พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ระดับเอนไซม์ของตับสูงขึ้น (ร้อยละ 23.66) คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 13.98) อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 9.68) ท้องเสีย (ร้อยละ 7.52) และ QT prolongation (ร้อยละ 5.37) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของยา Favipiravir ต่อการเกิด QT prolongation ยังคงมีความขัดแย้งอยู่ เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยที่มีการใช้ Favipiravir ร่วมกับยาชนิดอื่นมากกว่า การใช้ยา Favipiravir เพียงชนิดเดียว

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ แต่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ ผื่นแดงคัน ปวดท้อง ตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำลง อาการหอบ ปวดบริเวณคอหอยส่วนบน จมูกอักเสบ ระดับ creatine kinase ในเลือดสูงขึ้น อาการบ้านหมุน การมองเห็นผิดปกติ และ สิวคัลลา

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยา Favipiravir

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Favipiravir หรือส่วนประกอบ
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา Favipiravir ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบความผิดปกติของการพัฒนาร่างกายตัวอ่อนของสัตว์ (Teratogenicity) หรือพบการตายของตัวอ่อนในครรภ์ ดังนั้น ควรตรวจการตั้งครรภ์ก่อนการเริ่มใช้ยา Favipiravir ในผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์หรือมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ นอกจากนี้หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา Favipiravir แล้ว ผู้ป่วยและคู่สมรสจำเป็นต้องคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัยต่อเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน เนื่องจากการหยุดยาเป็นเวลานาน 7 วัน ระดับยาในน้ำอสุจิจะลดลงจนไม่สามารถตรวจวัดได้
3. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงให้นมบุตรเนื่องจากเมแทบอลไลต์ในรูปของ hydroxylated ของยา Favipiravir สามารถแพร่ผ่านน้ำนมได้
4. ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ มีประวัติเป็นโรคเกาต์ หรือมีประวัติยูริคในเลือดสูง เนื่องจากยา มีผลทำให้กรดยูริคในเลือดสูงขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถคุมอาการของโรคได้

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยา Favipiravir

ยา Favipiravir เป็นยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และบางส่วนผ่านเอนไซม์ xanthine oxidase แต่ยา Favipiravir ก็มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde oxidase และ cytochrome P450 (CYP) บางชนิด ได้แก่ CYP2C8 และ CYP2E1 โดยข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา Favipiravir กับยาชนิดอื่นสรุปในตาราง ดังนี้

ยาชนิดอื่น	ระดับความรุนแรง	ผลกระทบ	การป้องกันหรือการแก้ไข
Aminophylline Theophylline	Potential interaction	C_{max} และ AUC ของยา favipiravir เพิ่มขึ้น 33% และ 27% ตามลำดับ (วันที่ 6)	ติดตามระดับ uric acid และค่าเอนไซม์ตับ
Amitriptyline Nortriptyline Clomipramine Maprotiline	Potential weak interaction	อาจเพิ่มระดับยา amitriptyline, nortriptyline, clomipramine และ maprotiline	ติดตามการเกิด extrapyramidal side effect และ QT prolongation
Allopurinol	Potential weak interaction	อาจจะเพิ่มระดับยา allopurinol	ติดตามอาการผื่น และค่าเอนไซม์ตับ
Chlorpromazine Perphenazine Thioridazine Quetiapine	Potential weak interaction	อาจเพิ่มระดับยา chlorpromazine, quetiapine, perphenazine และ thioridazine	ติดตามการเกิด extrapyramidal side effect และ QT prolongation
Estradiol	Potential weak interaction	C_{max} และ AUC ของยา estradiol เพิ่มขึ้น 48% และ 43% ตามลำดับ	ติดตามค่า blood pressure อาการ edema หรืออาการ headache
Felodipine	Potential weak interaction	อาจจะเพิ่มระดับยา felodipine	ติดตามค่า blood pressure และ heart rate
Oseltamivir	No interaction expected	$C_{u,max}$ และ AUC ของยา oseltamivir เพิ่มขึ้น 10% และ 14% ตามลำดับ (วันที่ 6)	ติดตามอาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการ hallucination หรืออาการ delirium
Paracetamol	Potential interaction	$C_{u,max}$ และ AUC ของยา paracetamol เพิ่มขึ้น 3% และ 16% ตามลำดับ (วันที่ 1)	ขนาดยาสูงสุดของยา paracetamol คือ 3 กรัมต่อวัน
Pioglitazone	Potential interaction	เพิ่มระดับยา pioglitazone	ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด
Progesterone	Potential weak interaction	$C_{u,max}$ และ AUC ของยา progesterone เพิ่มขึ้น 23% และ 47% ตามลำดับ	ติดตามค่า blood pressure อาการ edema หรืออาการ headache
Pyrazinamide	Potential interaction	เพิ่มระดับ uric acid เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด hyperuricemia	ติดตามระดับ uric acid
Repaglinide	Potential interaction	$C_{u,max}$ และ AUC ของยา repaglinide เพิ่มขึ้น 28% และ 58% ตามลำดับ (วันที่ 13)	ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด
Sofosbuvir Velpatasvir	No interaction expected	Favipiravir ยับยั้ง CYP2C8 จึงอาจจะเพิ่มระดับยา velpatasvir	ติดตามอาการ fatigue, ระดับ creatinine kinase หรือระดับ lipase
Tenofovir	Potential interaction	ยับยั้งการขับยา tenofovir ออกทาง renal เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด nephrotoxicity	ติดตามค่า serum creatinine และ electrolyte

บทสรุป

หลักฐานทางวิชาการและข้อมูลยาพบว่า ยา Favipiravir มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้น้อย มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจและปอด แต่ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจและปอด แต่ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง อย่างไรก็ตามยา Favipiravir มีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากก่อให้เกิดความพิการแก่ทารกในครรภ์ หญิงให้นมบุตร และบุคคลที่วางแผนตั้งครรภ์ จึงจำเป็นต้องตรวจการตั้งครรภ์และซักประวัติผู้ป่วยเรื่องการตั้งครรภ์หรือการวางแผนครอบครัวก่อนการเริ่มยา Favipiravir เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากการรักษา และสามารถใช้งานได้อย่างปลอดภัย

.....

อ้างอิง

๑. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
๒. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: [https:// www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html)
๓. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
๔. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการ ติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับ ปรับปรุง วันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทย.
๕. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;102:501-8.