



บทความทางวิชาการ
เรื่อง Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา ๒๐๑๙
Favipiravir for The Treatment of Coronavirus Disease ๒๐๑๙

โดยวิธีปกติ

ของ
นางสาวพรรณิ ลีลาวัฒนชัย
ตำแหน่งเภสัชกร ระดับปฏิบัติการ
(ตำแหน่งเลขที่ พวช.๑๒๔๓๗)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง

เภสัชกร ระดับชำนาญการ
(ตำแหน่งเลขที่ พวช.๑๒๔๓๗)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช



บทความทางวิชาการ เรื่อง
Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา ๒๐๑๙
Favipiravir for The Treatment of Coronavirus Disease ๒๐๑๙

โดยวิธีปกติ

ของ
นางสาวพรรณี ลีลาวัฒน์ชัย
ตำแหน่งเภสัชกร ระดับปฏิบัติการ
(ตำแหน่งเลขที่ พวช.๑๒๔๓๗)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง

เภสัชกร ระดับชำนาญการ
(ตำแหน่งเลขที่ พวช.๑๒๔๓๗)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Favipiravir for The Treatment of Coronavirus Disease 2019



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-06-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มิถุนายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 พฤษภาคม 2565

พรรณณี ลีลาวัตินชัย, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pannee@nmu.ac.th

Panee Leelawattanachai, Pharm.D., BCP

Department of Pharmacy,

Faculty of Medicine Vajira Hospital,

Navamindradhiraj University

Corresponding author; e-mail: pannee@nmu.ac.th

ธนาณัฐ ตันทีไพบูลย์, พ.บ.,

ว.ว.(อายุรศาสตร์ทั่วไป),

ว.ว.(อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ)

สาขาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

e-mail: tananun@nmu.ac.th

Tananun Tanpaibule, M.D.,

Dip. Thai Board of Internal Medicine,

Dip. Thai Subspecialty Board of Infectious Diseases

Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine Vajira Hospital,

Navamindradhiraj University

e-mail: tananun@nmu.ac.th

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ถือเป็นโรคอุบัติใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ยาต้านไวรัสจึงเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยา favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของหลายประเทศ เช่น ญี่ปุ่น รัสเซีย รวมถึงประเทศไทยได้บรรจุให้ยา favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่เป็นทางเลือกแรกของการรักษา บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลของยา favipiravir ในข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ขนาดการใช้ยา การปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง การบริหารยาทางสายยางให้อาหาร ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญ ปฏิกริยาระหว่างยา

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was an emerging disease with high morbidity and mortality. Antiviral agents play an important role in the treatment of COVID-19. Favipiravir is one of antiviral agents that inhibits the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, resulting in effective treatment of COVID-19. Currently, International guidelines for the treatment of COVID-19 in many countries including Japan, Russia and Thailand recommended favipiravir as the mainstay therapies. This article provides a comprehensive information on favipiravir including pharmacokinetics, pharmacodynamics, dosage, dose adjustment in special population, such as patient with liver impairment, drug administrations to patient with nasogastric tube,

รับบทความ: 24 เมษายน 2564

แก้ไขบทความ: 20 พฤษภาคม 2564

ตอบรับบทความ: 8 มิถุนายน 2564

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยา โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่วางแผนตั้งครรภ์ และหลักฐานทางวิชาการที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

คำสำคัญ: favipiravir, COVID-19, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, ผลข้างเคียงของยา, การปรับขนาดยา

การอ้างอิงบทความ:

พรณี ลีลาวัฒน์ชัย, ธนันต์ ตันทีไพบูลย์. Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):141-57.

adverse drug reactions, drug-drug interactions, contraindications and precautions, especially patients expecting pregnancy, and the important clinical trial involving efficacy of favipiravir in the treatment of COVID-19.

Keyword: favipiravir, COVID-19, coronavirus disease 2019, adverse drug reaction, dose adjustment

Citation:

Leelawattanachai P, Tanpaibule T. Favipiravir in the treatment of COVID-19. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):141-57.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา favipiravir ในการพิจารณาเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม
2. อธิบายแนวทางการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา favipiravir และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา favipiravir กับยาชนิดอื่นได้

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) เป็นเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เชื้อ SARS-CoV-2 ถูกค้นพบครั้งแรกในประเทศจีน เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 เป็นสาเหตุให้พบการระบาดและแพร่กระจายไปทั่วโลกในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สามารถแพร่กระจายเชื้อจากการพูดคุย ไอ หรือจามในระยะ 2 เมตร เป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะไม่แสดงอาการใน 2-3 วันแรก แต่ยังสามารถแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้อื่นได้ ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการในวันที่ 4-5 หลังการรับเชื้อ และอาการคงอยู่เป็นเวลานาน 14 วัน โดยอาการแสดงของผู้ป่วยสามารถพบได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรง คือ ไข้ ไอ หายใจหอบเหนื่อย

จนกระทั่งอาการรุนแรง คือ การเกิดภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ (multiple organ failure) ดังนั้น การเริ่มยาต้านไวรัสจึงมีความสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อย่างไรก็ตาม โรคติดเชื้อนี้เป็นโรคที่อุบัติใหม่ ทำให้ข้อมูลของยาต้านไวรัสจึงมีอยู่อย่างจำกัด¹⁻³

แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขของประเทศไทย ฉบับปรับปรุงเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2564⁴ ได้กำหนดให้ยา favipiravir เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ซึ่งการเข้าใจข้อมูลของยา favipiravir ทางด้านข้อมูลยา เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ขนาดการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง ปฏิกิริยาระหว่างยา และหลักฐานทางวิชาการ จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจ และสามารถใช้อย่างได้

อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด และมีความปลอดภัย

เภสัชวิทยาของยา favipiravir

ยา favipiravir ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2554 โดยบริษัท Toyama Chemical ประเทศญี่ปุ่น ยา favipiravir เป็นสารตั้งต้นของ purine nucleoside และถูกพัฒนาจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ pyrazine-carboxamide ที่ตำแหน่ง pyrazine ทำให้มีฤทธิ์ต่อการฆ่าเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) และถูกนำมาใช้ครั้งแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอและบี บริษัท Fujifilm Toyama Chemical และ Medivector ประเทศญี่ปุ่นเป็นผู้ผลิตและจัดจำหน่าย ยา favipiravir เริ่มถูกนำมาใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในประเทศไทยเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ซึ่งต่อมาได้ถูกบรรจุให้เป็นยาหลักในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019^{4,5}

กลไกการออกฤทธิ์

ยา favipiravir มีคุณสมบัติเป็น prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ด้วยกระบวนการ phosphoribosylation และ phosphorylation ได้เป็น favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate (favipiravir-RTP) ซึ่งอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active metabolite) โดย favipiravir-RTP ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ส่งผลให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถสร้าง RNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อได้ และไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้⁵⁻⁸ (รูปที่ 1)

เภสัชจลนศาสตร์

ยา favipiravir เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มรูปแบบรับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) ร้อยละ 97.6 หลังจากรับประทานยาพบระดับยาสูงสุดในเลือดที่เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life, $T_{1/2}$) อยู่ที่ 2-5.5 ชั่วโมง ยามีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution หรือ Vd) ประมาณ 15-20 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 54 แบ่งเป็นการจับกับอัลบูมินได้ร้อยละ 65 และส่วนที่เหลือจับกับ alpha-1-acid gly-

coprotein การกำจัดยาเกิดขึ้นที่ตับผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และบางส่วนผ่านเอนไซม์ xanthine oxidase ผลจากการกำจัดยาทำให้ได้ T-705M1 ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) การที่ยาถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase ส่งผลให้ยามีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) เนื่องจากเกิดภาวะอิ่มตัว (saturation) ของเอนไซม์ aldehyde oxidase ดังนั้นเมื่อให้ยา favipiravir แบบต่อเนื่องจะส่งผลให้ยามีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde oxidase ทำให้เกิดภาวะ autoinhibition ขึ้นได้ ส่วนเมแทบอลิต์ของยา (metabolite) จะถูกขับออกผ่านการทำงานของไตในรูป hydroxylate ร้อยละ 53.1 และรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 0.8 ทั้งนี้ การขับออกจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 80 ถึง 100 หลังจากให้ยานาน 7 วัน^{5, 8-11}

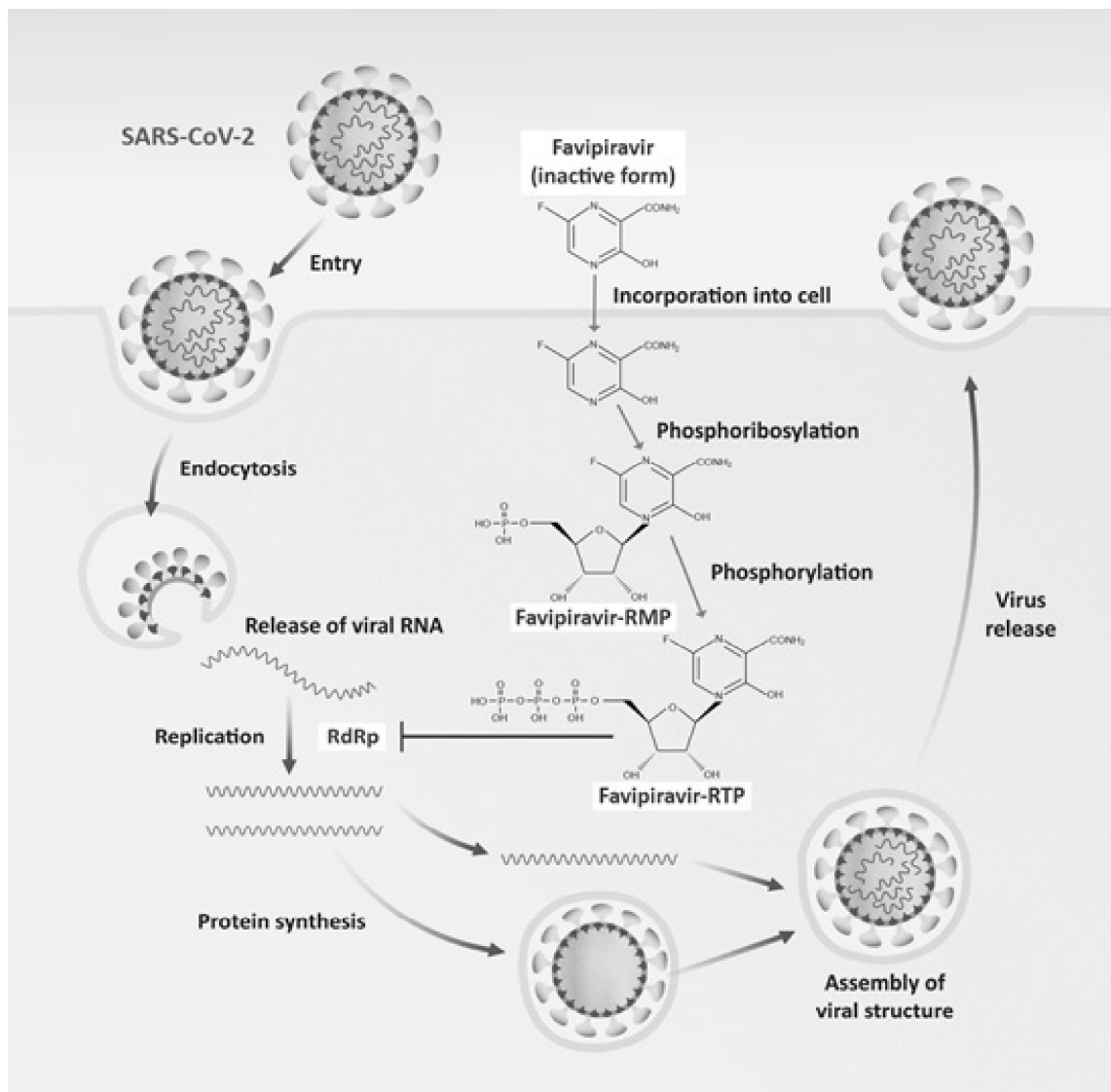
Bocan และคณะ¹² ทำการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ระดับยา favipiravir ในเลือดลดลงจากร้อยละ 2.3 เป็นร้อยละ 0.5 ของปริมาณยาที่ถูกฉีดต่อกรัมของเนื้อเยื่อ (injected dose (ID)/gram tissue) ที่เวลา 120 นาที หลังได้รับยา และระดับยา favipiravir ในตับลดลงจากร้อยละ 7.9 เป็นร้อยละ 6.7 ของปริมาณยาที่ถูกฉีดต่อกรัมของเนื้อเยื่อที่เวลา 120 นาทีหลังได้รับยา ผู้วิจัยได้อธิบายเพิ่มเติมถึงการที่ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าในเลือดอาจสัมพันธ์กับคุณสมบัติของยาในการเป็น auto-inhibition ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น

Irie และคณะ¹³ ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จำนวน 7 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา favipiravir ขนาด 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 5 ผลการศึกษาพบว่า ระดับยา favipiravir ในเลือดตั้งแต่วันที่ 1 ถึง 10 ของผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่ได้รับยามีค่าตั้งแต่ต่ำกว่า 1 ถึง 45.6 มิลลิกรัมต่อลิตร และระดับยาในเลือดส่วนใหญ่มีค่าน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทุกรายหายจากการติดเชื้อและสามารถกลับมาใช้

ชีวิตได้ตามปกติ ผู้วิจัยได้อธิบายเพิ่มเติมถึงการที่ระดับยา favipiravir มีค่าตั้งแต่น้อยกว่า 1 ถึง 45.6 มิลลิกรัมต่อลิตร อาจเกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีลักษณะแบบไม่เป็นเส้นตรง ร่วมกับการเกิด autoinhibition ของยาต่อเอนไซม์ aldehyde oxidase ส่งผลให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าในเลือด และทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน

Wang และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่

ผลการศึกษาพบว่า ยา favipiravir มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง (two compartment) ในขณะที่เมแทบอลิต์ของยา favipiravir มีเภสัชจลนศาสตร์ได้ 2 แบบ คือ 1 ห้อง และ 2 ห้อง นอกจากนี้ น้ำหนักที่เกิดจากการทำ allometric scaling ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา คือ ค่าปริมาตรการกระจายของยา favipiravir และเมแทบอลิต์ของยาเท่ากับ 37.1 และ 6.44 ลิตร ตามลำดับ และมีค่าการกำจัดยา (clearance หรือ CL) ของยา favipiravir และเมแทบอลิต์ของยา



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา favipiravir

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase; RMP: ribofuranosyl-5-monophosphate;

RNA: ribonucleic acid; RTP: ribofuranosyl-5'-triphosphate

เท่ากับ 2.96 และ 16.3 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยไม่ได้อธิบายถึงประเภทของน้ำหนัก (ideal body weight หรือ actual body weight หรือ adjusted body weight) ที่นำมาใช้ในการทำ allometric scaling ที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงอาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม

ซึ่งจากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ข้างต้น อาจสรุปได้ว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาและระดับยา favipiravir ในเลือด ประกอบด้วยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และการขับออกของยาผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase

ขนาดยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ขนาดยาในผู้ใหญ่

ขนาดยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ค่อนข้างมีความหลากหลายในแต่ละพื้นที่ทั่วโลกแต่จากข้อมูลแนวทางการรักษาของแต่ละประเทศ งานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ หรืองานวิจัยที่กำลังทำการศึกษาพบว่า ขนาดยา favipiravir ส่วนใหญ่ที่แนะนำ คือ การให้ loading dose ระหว่าง 3,200 ถึง 3,600 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose ระหว่าง 1,200 ถึง 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน (ตารางที่ 1)

ในขณะที่แนวทางการรักษาของประเทศไทย กำหนดขนาดยา favipiravir แตกต่างจากข้อมูลข้างต้น โดยแบ่งตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลักกล่าวคือผู้ป่วยที่น้ำหนักไม่เกิน 75 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 3,200 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับในประเทศไทยตามแนวทางเวชปฏิบัติการ

วินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ได้กำหนดขนาดยา favipiravir คล้ายคลึงกับแนวทางการรักษาของประเทศไทย โดยแบ่งขนาดยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก ได้แก่ ผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 3,200 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน

ในส่วนของการองค์การอนามัยโลกได้กำหนดขนาดยา favipiravir สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose คือ 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งเป็นขนาดยาที่อ้างอิงมาจากการศึกษาการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้ออหิวาต์ ส่วนงานวิจัยที่กำลังทำการศึกษาในประเทศไทยเช่นงานวิจัยของโรงพยาบาลราชวิถี ได้กำหนดขนาดยา favipiravir ที่คล้ายคลึงกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก คือ ขนาดยา 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose ตามลำดับ^{4-5,15-33}

ขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม (ตารางที่ 2)

• ผู้ป่วยเด็ก

แนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ประเทศไทย⁴ กำหนดให้ใช้ยา favipiravir ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ maintenance dose โดยใช้น้ำหนัก actual body weight ในการคำนวณขนาดยา

• ภาวะอ้วน

ไม่พบข้อมูลการศึกษาวิจัยหรือคำแนะนำการใช้ยา favipiravir ที่ชัดเจนในผู้ป่วยภาวะอ้วน ยกเว้น ในแนวทางการรักษาของประเทศไทย⁴และแนวทางการรักษา

ตารางที่ 1 ขนาดยา favipiravir ที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศต่าง ๆ และที่อยู่ระหว่างการศึกษทางคลินิก^{4-5, 15-33}

ประเทศ	Loading dose วันที่ 1	Maintenance dose ตั้งแต่วันที่ 2	แหล่งอ้างอิง
ประเทศไทย	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 2,400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของไทย ⁴
ซาอุดีอาระเบีย	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศ ซาอุดีอาระเบีย ⁵
รัสเซีย	น้ำหนัก ≤75 กิโลกรัม: 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม: 2,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 2,400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	น้ำหนัก ≤75 กิโลกรัม: 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม: 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศรัสเซีย ⁵
อินเดีย	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศ อินเดีย ⁵
ญี่ปุ่น	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศญี่ปุ่น ¹⁵
องค์การอนามัยโลก	6,000 มิลลิกรัมต่อวัน	2,400 มิลลิกรัมต่อวัน	การศึกษายา favipiravir ในการรักษา โรคติดเชื้ออหิวา ^{16,17}
ประเทศไทย	2,400 มิลลิกรัม, 2,400 มิลลิกรัม, 1,200 มิลลิกรัม ให้อย่างกันทุก 8 ชั่วโมง 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04303299 ¹⁸ Thai Clinical Trial Registry: TCTR20200514001 ¹⁹
คูเวต	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04529499 ²⁰
จีน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333589 ²¹
บังกลาเทศ	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04402203 ²²
บาห์เรน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04387760 ²³
เม็กซิโก	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04475991 ²⁴
สหราชอาณาจักร	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04373733 ²⁵

ตารางที่ 1 ขนาดยา favipiravir ที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศต่าง ๆ และที่อยู่ระหว่างการศึกษทางคลินิก^{4-5, 15-33} (ต่อ)

ประเทศ	Loading dose วันที่ 1	Maintenance dose ตั้งแต่วันที่ 2	แหล่งอ้างอิง
สหรัฐอเมริกา	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04358549 ²⁶
	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346628 ²⁷
อียิปต์	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04351295 ²⁸
อินโดนีเซีย	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04613271 ²⁹
อิหร่าน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04376814 ³⁰
อิตาลี	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04336904 ³¹
	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	EudraCT Identifier: 2020-001528-32 ³²
ฮังการี	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04600999 ³³

ษาของประเทศรัสเซีย⁵ ที่ได้กำหนดขนาดยา favipiravir โดยแนะนำตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลก¹⁶ ยังกำหนดขนาดยา loading dose ของ favipiravir ไว้เท่ากับ 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose เป็น 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน จึงมีความเป็นไปได้ที่ขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วยภาวะอ้วน คือ ขนาด 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose ตามลำดับ

Rattanaumpawan และคณะ³⁴ ทำการศึกษาการให้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาแบบ loading dose ในขนาดยาที่ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออาการของโรคที่แย่ง นอกเหนือ Wang และคณะ¹⁴ พบว่า น้ำหนักตัวของผู้ป่วยส่งผลต่อค่าปริมาตรการกระจาย

ของยาและค่าการกำจัดยา ดังนั้น น้ำหนักตัวของผู้ป่วยจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการกำหนดขนาดยา ซึ่งจากข้อมูลนี้ร่วมกับข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir จึงอาจสรุปได้ว่า การใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยอ้วนจำเป็นต้องคำนึงถึงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยภาวะอ้วนให้ใช้น้ำหนักที่เป็น actual body weight หรือ adjusted body weight และกำหนดขนาดยาสูงสุดในการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose คือ ไม่เกิน 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ เพื่อให้มีระดับยา favipiravir ที่สูงเพียงพอต่อการกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

• ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่า ระดับเมแทบอลิต์ของยา favipiravir มีค่าสัดส่วนของระดับยาที่พื้นที่ใต้กราฟ

ตารางที่ 2 ขนาดยา favipiravir (200 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ที่แนะนำสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในแต่ละกลุ่มประชากร และผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม^{4,5,9,11,14,16,34-40}

กลุ่มประชากร	ขนาดยาที่แนะนำ
ผู้ใหญ่	วันที่ 1: 9 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2 ถึง 10: 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
ผู้ป่วยภาวะอ้วน BMI >35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร *ใช้น้ำหนัก actual body weight หรือ adjusted body weight ในการคำนวณขนาดยา หรือ 75 ถึง 90 กิโลกรัม >90 กิโลกรัม	วันที่ 1: 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้นยาทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน) วันที่ 2 ถึง 10: 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้นยาทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน) วันที่ 1: 10 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2 ถึง 10: 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1: 12 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2 ถึง 10: 5 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
เด็ก *ใช้น้ำหนัก actual body weight ในการคำนวณขนาดยา	วันที่ 1: 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้นยาทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2 ถึง 10: 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้นยาทุก 12 ชั่วโมง
Hepatic impairment Severe hepatic impairment หรือ Child Pugh C	วันที่ 1: 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2 ถึง 10: 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
Renal impairment CLCr ≤30 มิลลิลิตรต่อนาที Hemodialysis	ไม่ต้องปรับขนาดยา ไม่ต้องปรับขนาดยา
ECMO	ไม่ต้องปรับขนาดยา

BMI: body mass index; CLCr: creatinine clearance; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

(area under concentration-time curve หรือ AUC) และระดับยาที่สูงที่สุด (maximum plasma concentration หรือ C_{max}) เพิ่มขึ้น 3 เท่า และ 2 เท่า ตามลำดับ ในวันที่ 1 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ ในขณะที่วันที่ 3 ของการได้รับยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางพบว่า ระดับยาที่ต่ำที่สุด (trough plasma concentration) ของยา favipiravir และเมแทบอลิต์มีค่าเพิ่มขึ้น 1.46 และ 2.55 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ นอกจากนี้ ยังพบรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกในเลือด แต่ไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม เอกสารกำกับยา favipiravir ยัง

ไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว นอกจากนี้การศึกษาการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) เช่น intermittent hemodialysis หรือ continuous replacement renal therapy (CRRT) ก็พบว่า ไม่มี ความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{9,11,35-39}

จากข้อมูลข้างต้น จึงอาจสรุปได้ว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแต่จำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาที่สำคัญ ได้แก่ ระดับกรดยูริกในเลือด และการทำงานของตับ

• **ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง**

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ระดับรุนแรงพบว่า ระดับยา favipiravir เพิ่มขึ้น 3.7 เท่า ในวันที่ 1 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ในทำนองเดียวกัน ระดับยาที่สูงสุดในเลือด (C_{max}) และสัดส่วนของระดับยาที่พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึง 12 ชั่วโมง (AUC_{0-12}) เพิ่มขึ้น 2.1 เท่า และ 6.3 เท่า ตามลำดับ ในวันที่ 3 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ส่วนเมื่อให้ยา favipiravir เพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยและปานกลางพบว่า ระดับยาเพิ่มขึ้น 2.1 เท่า และ 2 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ นอกจากนี้ เอกสารกำกับยา favipiravir ได้แนะนำให้ทำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรงสำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose เป็นขนาดยา 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และ 800 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ^{9,11,39}

- **ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด (extracorporeal membrane oxygenation หรือ ECMO)**

Takahashi และคณะ⁴⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และจำเป็นต้องใช้เครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อโดยไม่ได้รับการปรับขนาดยา ดังนั้น จึงอาจสรุปได้ว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

- **ผู้ป่วยที่ต้องบริหารยาผ่านสายยางให้อาหาร (nasogastric [NG] tube)**

ยา favipiravir สามารถหักเม็ดยา บดเป็นผงและผสมน้ำเพื่อบริหารให้ทางสายยางให้อาหารได้ ซึ่งตามแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของประเทศญี่ปุ่น ได้แนะนำการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใส่สายยางให้อาหาร คือ ให้เตรียมยา favipiravir ในรูปของสารน้ำแขวนตะกอน โดยผสมยาในน้ำที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส ปริมาตร 5 มิลลิลิตร และควรล้างสายยางให้อาหารก่อนและหลังการให้ยาด้วย^{6,9,11,15,17}

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir ที่พบได้บ่อย^{9,11} คือ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น (ร้อยละ 4.79) ท้องเสีย (ร้อยละ 4.79) จำนวน neutrophil ต่ำลง (ร้อยละ 1.80) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.80) และระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.60)

Kaur และคณะ⁴¹ ทำการรวบรวมข้อมูลจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 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 ร่วมกับยาชนิดอื่นมากกว่าการใช้ยา favipiravir เพียงชนิดเดียว

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ แต่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ ผื่นแดงคัน ปวดท้อง ตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำลง อาการหอบ ปวดบริเวณคอหอยส่วนบน จมูกอักเสบ ระดับ creatinine kinase ในเลือดสูงขึ้น อาการบ้านหมุน การมองเห็นผิดปกติ และสับสน^{9,11}

ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังในการใช้ยา favipiravir^{9,11}

1. ห้ามใช้ยาในผู้ที่แพ้ยา favipiravir หรือส่วนประกอบ

2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา favipiravir ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบความผิดปกติของการพัฒนาร่างกายของตัวอ่อนของสัตว์ (teratogenicity) หรือพบการตายของตัวอ่อนในครรภ์ ดังนั้น ควรตรวจการตั้งครรภ์ก่อนการเริ่มใช้ยา favipiravir ในผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์หรือมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา favipiravir แล้ว ผู้ป่วยและคู่นอนจำเป็นต้องคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัยต่อเป็นเวลา

อย่างน้อย 7 วัน เนื่องจากหลังหยุดยาเป็นเวลานาน 7 วัน ระดับยาในน้ำอสุจิจะลดลงจนไม่สามารถตรวจวัดได้

3. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใส่ยาในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากเมแทบอลิซึมในรูปของ hydroxylated ของยา favipiravir สามารถแพร่ผ่านน้ำนมได้

4. ระงับการใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ มีประวัติเป็นโรคเกาต์ หรือมีประวัติกรดยูริกในเลือดสูง เนื่องจากยามีผลทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยา favipiravir⁴²

ยา favipiravir เป็นยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และบางส่วนผ่านเอนไซม์ xanthine oxidase แต่ยา favipiravir ก็ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde oxidase และ cytochrome P450 (CYP) บางชนิด ได้แก่ CYP2C8 และ CYP2E1⁹ โดยข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา favipiravir กับยาชนิดอื่นสรุปในตารางที่ 3

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา favipiravir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Rattanaumpawan และคณะ³⁴ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในโรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลตติยภูมิ ในประเทศไทยรวม 5 แห่ง ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และได้รับการรักษาด้วยยา favipiravir อย่างน้อย 1 ขนาดยา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 274 ราย มีผู้ป่วยได้รับยา favipiravir จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 23) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจน ผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจนแบบ high flow และผู้ป่วยที่ต้องได้รับเครื่องช่วยหายใจ (และหรือเครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด) คิดเป็นร้อยละ 44.4 ร้อยละ 6.4 และร้อยละ 6.4 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้อา Favipiravir มีอัตราของอาการที่ดีขึ้นในวันที่ 7 ของการรักษา คิดเป็นร้อยละ 66.7 (ร้อยละ 53.7–78) โดยแบ่งเป็นร้อยละ 92.6

(ร้อยละ 75.7–99.1) และร้อยละ 47.2 (ร้อยละ 30.4–64.5) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ต้องได้รับออกซิเจน และกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจน ตามลำดับ ในทำนองเดียวกัน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir มีอัตราการเสียชีวิตแบ่งเป็นวันที่ 14 ของการรักษา วันที่ 28 ของการรักษา และในโรงพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 1.6 ร้อยละ 4.8 และร้อยละ 7.9 ตามลำดับ ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการตอบสนองที่แย่งในวันที่ 7 ของการรักษา คือ อายุที่มากขึ้น (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ [odd ratio] คือ 0.94 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.89, 0.99) คะแนนเริ่มต้นของการประเมินด้วย National Early Warning Score 2 (NEWS2 score) ก่อนได้รับยาที่มีค่าสูง (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ (odd ratio) คือ 0.64 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.47, 0.88) และขนาดยาเริ่มต้นของยา favipiravir ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ คือ 0.04 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.005, 0.4)

Cai และคณะ⁴³ ทำการศึกษาในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอายุระหว่าง 16 ถึง 75 ปี ซึ่งมีอาการน้อยถึงปานกลางก่อนเริ่มให้ยาน้อยกว่า 7 วัน เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir นาน 14 วัน (จำนวน 35 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir นาน 14 วัน (จำนวน 45 ราย) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาพ่น interferon alpha ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) หลังได้รับการรักษา ในระยะเวลาที่สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir คิดเป็น 4 วัน และ 11 วัน ตามลำดับ (p -value <0.001) ในทำนองเดียวกัน กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีผลถ่ายภาพรังสีคอมพิวเตอร์ปอดดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir คิดเป็นร้อยละ 91.4 และ ร้อยละ 62.2 ตามลำดับ (p -value = 0.004) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่มีการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จึงควรแปลผลการศึกษาด้วยความระมัดระวัง

Chen และคณะ⁴⁴ ทำการศึกษาในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ในผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และมีอาการปานกลางเป็นส่วนใหญ่ (คิดเป็นร้อยละ 80 ถึง 90 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ทั้งหมด) เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir นาน 10 วัน (จำนวน 116 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา umifenovir หรือ arbidol (ยาป้องกันไวรัสเข้าเซลล์ โดยการยับยั้งกระบวนการเมมเบรนฟิว-

ตารางที่ 3 ปฏิกิริยาระหว่างยา favipiravir และยาชนิดอื่น⁴²

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_{max} และ AUC ของยา oseltamivir เพิ่มขึ้น 10% และ 14% ตามลำดับ (วันที่ 6)	ติดตามอาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการ hallucination หรืออาการ delirium
Paracetamol	Potential interaction	C_{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_{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_{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

ชั้น⁶⁾ นาน 10 วัน (จำนวน 120 ราย) ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นในวันที่ 7 หลังเริ่มยาของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่างของอัตราของอาการดีขึ้น = 0.0954 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ -0.0305, 0.2213) นอกจากนี้ระยะเวลาการหายจากอาการไข้และอาการไอในกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ umifenovir คือ 1.70 วัน (p -value <0.0001) และ 1.75 วัน (p -value <0.0001) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ จำนวนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีเพียงร้อยละ 30 ถึง 40 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา

Doi และคณะ⁴⁵ ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทั้งที่ไม่มีอาการและที่มีอาการไม่รุนแรงเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา favipiravir ภายในวันที่ 1 ของการวินิจฉัย (จำนวน 44 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา favipiravir ในวันที่ 6 ของการวินิจฉัย (จำนวน 44 ราย) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่เริ่มยา favipiravir ภายในวันที่ 1 ของการวินิจฉัย มีผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) ภายใน 6 วัน จำนวนมากกว่ากลุ่มที่เริ่มยา favipiravir ในวันที่ 6 ของการวินิจฉัย คิดเป็นร้อยละ 66.7 และ ร้อยละ 56.1 ตามลำดับ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย (hazard ratio) คือ 1.416 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.764, 2.623)

Ivashchenko และคณะ⁴⁶ ทำการศึกษาในประเทศรัสเซียในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการปานกลางและพบปอดอักเสบร่วมด้วย เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการรักษาด้วยยา favipiravir ในขนาดยาที่แตกต่างกันกับการรักษาตามมาตรฐานของประเทศรัสเซียที่ไม่ให้ยา favipiravir โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม (จำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 20 ราย) คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา favipiravir ขนาดยา 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาดยา 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 14 กลุ่มที่ 2 ได้รับ

ยา favipiravir ขนาดยา 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาดยา 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 14 และกลุ่มที่ 3 การรักษาตามมาตรฐานของประเทศรัสเซียที่ไม่ให้ยา favipiravir ผลการศึกษาพบว่า ผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) ของกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir ทั้งสองรูปแบบไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานในวันที่ 5 ของการรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีอัตราของผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็นร้อยละ 62.5 และร้อยละ 30 ตามลำดับ (p -value = 0.018) อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อในวันที่ 10 ของการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (p -value = 0.155) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir หายจากอาการไข้ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็น 2 วัน และ 4 วัน ตามลำดับ (p -value = 0.007) แต่การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีไข้ 15 ราย (ร้อยละ 25) และจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษามีปริมาณน้อย ผลการศึกษานี้จึงเป็นเพียงผลการศึกษาเบื้องต้น และควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

Khamis และคณะ⁴⁷ ทำการศึกษาในประเทศโอมาน ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีปอดอักเสบอาการปานกลางหรือรุนแรงและมีอาการก่อนเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 10 วัน เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir นานสูงสุด 10 วัน ร่วมกับการพ่น interferon beta-1b (จำนวน 44 ราย) กับกลุ่มที่ได้รับยา hydroxychloroquine นาน 7 วัน (จำนวน 45 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผลการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 11.4 เทียบกับร้อยละ 13.3 ตามลำดับ; p -value = 0.778) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (7 วัน เทียบกับ 7 วัน ตามลำดับ; p -value = 0.948) ในทำนองเดียวกัน ผลตรวจ inflammatory marker คือ C-reactive protein (CRP) และ interleukin 6 (IL-6) ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มี

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ากลางของ interquartile (IQR) ของ CRP เท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 33 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ; p -value = 0.413 และค่า IQR ของ IL-6 เท่ากับ 138 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ 143 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; p -value = 0.410)

Udwadia และคณะ⁴⁸ ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยถึงปานกลาง และมีอาการก่อนเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 10 วัน เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir นานสูงสุด 14 วัน (จำนวน 75 ราย) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานซึ่งประกอบด้วยยาลดไข้ ยาแก้ไอ ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย วิตามิน และยาที่มีข้อมูลด้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่น hydroxychloroquine (จำนวน 75 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระยะเวลาของการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย คือ 1.367 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.944, 1.979) อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir มีอาการดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็น 3 วัน และ 5 วัน ตามลำดับ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย คือ 1.749 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.096, 2.792)

ปัจจุบันในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย ได้บรรจุการใช้ยา favipiravir ในแนวทางการรักษา และมี

ข้อมูลการใช้ยาในแต่ละการศึกษาที่ค่อนข้างหลากหลาย อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ยังมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาค่อนข้างน้อย และผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงในแต่ละการศึกษามีจำนวนจำกัด จึงอาจส่งผลให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพการใช้ยา favipiravir ทางคลินิกที่ไม่ชัดเจน จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

บทสรุป

หลักฐานทางวิชาการและข้อมูลยาพบว่า ยา favipiravir มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้น้อย มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด แต่ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง อย่างไรก็ตาม ยา favipiravir มีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจก่อให้เกิดความพิการแก่ทารกในครรภ์ หญิงให้นมบุตร และบุคคลที่วางแผนตั้งครรภ์ จึงจำเป็นต้องตรวจการตั้งครรภ์และซักประวัติผู้ป่วยเรื่องการตั้งครรภ์หรือการวางแผนครอบครัวก่อนการเริ่มยา favipiravir นอกจากนี้ การใช้ยา favipiravir ให้เกิดความเหมาะสม จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาาร่วมด้วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากการรักษา และสามารถใช้งานได้อย่างปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
2. 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>.
3. 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.
4. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทย. [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/

- Bandner_(Big)/Attach/25640507102416AM_CPG_COVID_v.14_n_20210506.2.pdf.
5. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwasakar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;102:501-8.
 6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36.
 7. Sood S, Bhatia GK, Seth P, Kumar P, Kaur J, Gupta V, et al. Efficacy and safety of new and emerging drugs for COVID-19: Favipiravir and dexamethasone. *Curr Pharmacol Rep.* 2021;18:1-6.
 8. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):242-7.
 9. Avigan Tablet 200 mg. Deliberation results by PMDA (2014). [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf/2020>.
 10. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(8):907-23.
 11. Avigan (favipiravir) [package insert]. Tokyo, Japan: Taisho Toyama Pharmaceutical Co Ltd; 2017, 4th version. [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnI-wstzwv.
 12. Bocan TM, Basuli F, Stafford RG, Brown JL, Zhang X, Duplantier AJ, et al. Synthesis of [^{18}F] favipiravir and biodistribution in C3H/HeN mice as assessed by positron emission tomography. *Sci Rep.* 2019;9(1):1785.
 13. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13(5):880-5.
 14. Wang Y, Zhong W, Salam A, Tarning J, Zhan Q, Huang JA, Weng H, et al. Phase 2a, open-label, dose-escalating, multi-center pharmacokinetic study of favipiravir (T-705) in combination with oseltamivir in patients with severe influenza. *EBioMedicine.* 2020;62:103125.
 15. The Japanese association for infectious diseases guidance of antiviral drug treatment for COVID-19 1st edition 2020 (26 February 2020). [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: www.sukl.cz/file/92991_1_1/2020.
 16. World Health Organization. WHO R&D blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of favipiravir in a clinical trial. Meeting report, as of April 10, 2020. [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-r-d-blueprint-covid-19-informal-consultation-on-the-potential-inclusion-of-favipiravir-in-a-clinical-trial>.
 17. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967.
 18. Kongsangdao S. Various combination of protease inhibitors, oseltamivir, favipiravir, and chloroquin for treatment of COVID19: a randomized control trial; 2020 Mar 11. [last updated 2021 Mar 10; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bangkok: Rajavithi hospital (Thailand). 2020 Mar 11. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303299>.
 19. Sirjathuphat R. An investigation of the efficacy and safety of favipiravir in COVID-19 patients without pneumonia an open-label randomized controlled study. 2020 May 12. [last updated 2020 May 13; cited 2021 Jan 5]. In: Thai Clinical Trials Registry (TCTR) [Internet]. Bangkok: Faculty of Medicine, Siriraj hospital (Thailand). 2020 May 14. Available from: <http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=6236>.
 20. Munjal S. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of favipiravir in moderate to severe COVID-19

- patients. 2020 Aug 20. [last updated 2021 Feb 3; cited 2021 Feb 17]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Kuwait: Dr. Reddy's Laboratories Limited (Kuwait). 2020 Aug 27. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04529499>.
21. Wang G and Zhao H. A prospective study on corona virus disease 2019 patients whose nucleic acids changed from negative to positive. 2020 Apr 1. [last updated 2020 Apr 24; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Anhui, Hubei and Zhejiang: Peking University First Hospital (China). 2020 Apr 3. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04333589>.
 22. Kabir A. Study on safety and efficacy of favipiravir (favipira) for COVID-19 patient in selected hospitals of Bangladesh. 2020 May 26. [last updated 2020 May 26; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bangladesh: Bangladesh Medical Research Council (BMRC) (Bangladesh). 2020 May 26. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04402203>.
 23. Al-Qahtani M. Favipiravir vs hydroxychloroquine vs control in COVID-19. 2020 Apr 13. [last updated 2021 Mar 9; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Manama: Royal College of Surgeons in Ireland - Medical University of Bahrain (Bahrain). 2020 Apr 14. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387760>.
 24. Pérez-García A and Hernández-Ruiz J. Safety and efficacy of maraviroc and/or favipiravir with standard therapy in severe COVID-19 adults (COMVIVIR). 2020 July 17. [last updated 2021 Apr 9; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov. [Internet]. Mexico City: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (Mexico). 2020 July 17. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04475991>.
 25. Shah P. A randomised controlled trial of early intervention in COVID-19: favipiravir verses hydroxychloroquine & azithromycin & zinc verses standard care. 2020 May 1. [last updated 2021 Feb 16; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. London: Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust (United Kingdom). 2020 May 4. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04373733>.
 26. Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Study of the use of favipiravir in hospitalized subjects with COVID-19. 2020 Apr 17. [last updated 2021 Feb 5; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Arizona, Florida, Massachusetts, New Jersey and Texas: Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. (United States). 2020 Apr 24. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358549>.
 27. Maldonado Y. Oral favipiravir compared to standard supportive care in subjects with mild COVID-19. 2020 Apr 10. [last updated 2021 Apr 20; cited 2021 Apr 20]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. California: Stanford University (United States). 2020 Apr 15. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346628>.
 28. Abd-Elsalam S. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment. 2020 Apr 15. [last updated 2020 Sep 29; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Tanta: Tanta University (Egypt). 2020 Apr 17. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351295>.
 29. Hasugiana AR. Efficacy and safety of favipiravir in COVID-19 patients in Indonesia. 2020 Nov 1. [last updated 2021 Jan 27; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Magelang, Semarang, and Jakarta: Center for research and development of health resources and services, national institute of health research and development (NIHRD) (Indonesia). 2020 Nov 3. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613271>.
 30. Bagheri Baghdasht MS. Favipiravir plus hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir plus hydroxychloroquine in COVID-19. 2020 May 4. [last updated 2020 Jun 16; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Tehran: Baqiyatallah Medical Sciences University (Iran, Islamic Republic of). 2020 May 6. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376814>.
 31. Rizzardini G. Clinical study to evaluate the performance and safety of favipiravir in COVID-19. 2020

- Apr 4. [last updated 2020 Apr 8; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Milano: Asst Fatebenefratelli Sacco (Italy). 2020 Apr 7. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904>.
32. Lanini S. Adaptive randomized trial for therapy of corona virus disease 2019 at home with oral antivirals. 2020 Jun 24. [last updated 2020 Apr 8; cited 2021 Apr 5]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. Roma: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani (Italy). Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001528-32>.
 33. Hracs K. Clinical trial of favipiravir treatment of patients with COVID-19. 2020 Oct 22. [last updated 2020 Oct 23; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Budapest, Debrecen, Pécs, and Szeged: University of Pecs (Hungary). 2020 Oct 23. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04600999>.
 34. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a multi-center observational study. medRxiv [Preprint] posted 13 July 2020.
 35. Favié LM, Murk JL, Meijer A, Nijstad AL, van Maarseven EM, Sikma MA. Pharmacokinetics of favipiravir during continuous venovenous hemofiltration in a critically ill patient with influenza. *Antivir Ther*. 2018;23(5):457-61.
 36. Hirai D, Yamashita D, Seta K. Favipiravir for COVID-19 in a patient on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):153-4.
 37. Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T, et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep*. 2021;10(1):126-31.
 38. Li L, Wang X, Wang R, Hu Y, Jiang S, Lu X. Antiviral agent therapy optimization in special populations of COVID-19 patients. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3001-13.
 39. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for dosing of repurposed COVID-19 medications in patients with renal and hepatic impairment. *Drugs R D*. 2021;21(1):9-27.
 40. Takahashi H, Iwasaki Y, Watanabe T, Ichinose N, Okada Y, Oiwa A, et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis*. 2020;100:283-5.
 41. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, Sharma P, Bhardwaj P, Sharma P, et al. Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4427-38.
 42. Liverpool COVID-19 guidelines. [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: www.covid19-druginteractions.org/checker.
 43. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-8.
 44. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] posted 15 April 2020.
 45. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):e01897-20.
 46. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9;ciaa1176.
 47. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021;102:538-43.
 48. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir,

an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor,
in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, com-

parative, open-label, multicenter, phase 3 clinical
trial. Int J Infect Dis. 2021;103:62-71.

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

