บทความฟื้นวิชาการ
Review Article

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่กับประสิทธิภาพของวัคซีนและการรักษาในปัจจุบัน

สิทธิชัย ตันติภาสวศิน ท.บ., ภัทิรา ตันติภาสวศิน ท.บ.***

บทคัดย่อ

ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ตลอดเวลาเมื่อแพร่จากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่ง ปัจจุบันพบการกลายพันธุ์มากกว่า 12,000 ตำแหน่ง การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่ไม่ส่งผลให้พฤติกรรมของไวรัสมีการเปลี่ยนแปลง การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งโปรตีนหนามของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2 spike protein) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับ (binding affinity) กับ ACE2 receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์ซึ่งมีผลต่อความสามารถในการติดเชื้อ ความรวดเร็วในการแพร่ระบาด ความรุนแรงของการติดเชื้อ และความสามารถในการหลบหนี (escape) การ neutralization ของแอนติบอดี การกลายพันธุ์ซ้ำ ๆในสายไวรัส (lineage) จนทำให้ไวรัสมีพฤติกรรมและการทำงานที่เปลี่ยนไปจากสายพันธุ์ตั้งต้น เรียกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์นั้นว่า"ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 variant)" องค์การอนามัยโลก (WHO) ร่วมกับ GISAID, Nextstrain, Pango และกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ จัดทำระบบการตั้งชื่อไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่โดยใช้อักษรกรีก และจำแนกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่เป็น 5 กลุ่มคือ Variants of Concern (VOC), Variants of Interest (VOI), Former variants of interest (FVI), Other notable variants(ONV) และ Notable missense mutations (NMM) ไวรัสกลายพันธุ์สำคัญ4 สายพันธุ์ ที่กำลังแพร่ระบาดและส่งผลกระทบอยู่ในปัจจุบันคือ สายพันธุ์แอลฟา สายพันธุ์เบตา สายพันธุ์แกมมา และสายพันธุ์เดลตา องค์การอนามัยโลกปรับเป้าหมายชัยชนะต่อโรคระบาดโควิด-19 ใหม่ ไม่ได้อยู่ที่การหยุดการติดเชื้อ หรือป้องกันไม่ให้เกิดผู้ติดเชื้อรายใหม่ขึ้นอีกเท่านั้น แต่รวมถึงการทำให้ผู้ติดเชื้อไม่มีอาการแสดง วัคซีนที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ และแอนติบอดี (monoclonal antibodies (mAbs)) ที่ใช้ในการรักษาผู้ติดโรคโควิด-19 กำลังอยู่ในภาวะสั่นคลอน การทำงานของวัคซีน และแอนติบอดี มีประสิทธิภาพลดลง พบการกลับมาแพร่ระบาดซ้ำเพิ่มมากขึ้น การติดเชื้อรุนแรงเพิ่มขึ้น การแพร่ระบาดของไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การกลายพันธุ์ เราควรทำทุกวิธีทางเพื่อหยุดการแพร่เชื้อ (stop the spreading) โดยการล้างมือบ่อย ๆ การสวมหน้ากากอนามัย การเว้นระยะห่างระหว่างบุคคล หลีกเลี่ยงสถานที่ปิด สถานที่ ๆมีผู้คนคับคั่ง เร่งพัฒนาวัคซีนตัวใหม่ให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อครอบคลุมไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ให้เร็วที่สุด และฉีดวัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity)

คำสำคัญ : โควิด-19; ไวรัสกลายพันธุ์; กลายพันธุ์; วัคซีน; การรักษา; ประสิทธิภาพ; ทบทวนวรรณกรรม

SARS–CoV–2 Variants: The Effectiveness of Vaccines and Therapies, Update

Sittichai Tantipasawasin D.D.S.*, Pattira Tantipasawasin D.D.S.**

Abstract

The mutation of SARS-CoV-2 is as same as the other viruses. It develops when it spreads. The more a virus spreads, the more chance it has to mutate. Thousands of small changes have been seen in coronavirus so far, most with little impact. The mutations at spike glycoprotein are the major concern because this part is related to binding affinity to the human receptor, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) which affects susceptibility, transmissibility,

* *ทันตแพทย์เชี่ยวชาญ ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี*

* *ทันตแพทย์ชำนาญการพิเศษ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา*

* *Dentist, Expert Level, Oral and Maxillofacial Surgery, Chonburi Hospital*

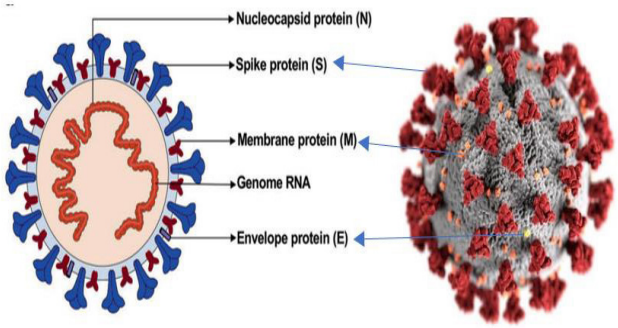
* *Dentist, Senior Professional Level, Faculty of Medicine, Burapha University*

Received : Aug 16, 2021 Revised : Aug 20, 2021 Accepted : Aug 22, 2021

severity to infection and ability to escape natural, adaptive, vaccine and therapeutic immunity. Multiple repeated mutation until the SARS-CoV-2 get the behavior and functional changes, the virus was identified as SARS-Cov-2 variant. The Virus Evaluation Working Group of World Health Organization (WHO) announced its recommendations for revised naming of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs) and Variants of interest (VOIs). The 4 variants of concern are Alpha variant, Beta variant, Gamma variant and Delta variant. The goal of COVID-19 pandemic victory, is not only prevent the people from contagious, but include preventing from symtomatic infection also. To date, the effectiveness of vaccines and monoclonal antibodies are inevitable. The re-infection rate and severities are increase. The spreading of infection is a major key of emerging of variant .and pandemic. Stop the spreading is the most crucial including hand hygiene, on mask, personal distancing, avoid crowded and vigilant about ventilation, develop the new generation vaccines which could prevent the variants and achieve herd immunity

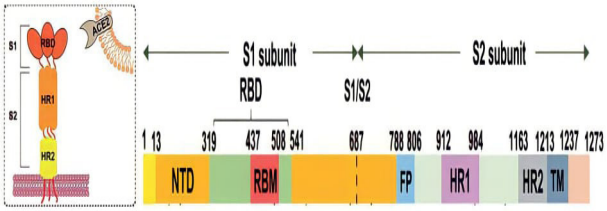
Keywords : COVID-19; SARS-CoV-2; Variant; Vaccine; Treatment; Effectiveness; Review

ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เป็นไวรัสที่มีปลอกหุ้ม (envelope) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างโปรตีนหลัก 4 กลุ่ม คือโปรตีนหนาม (Spike glycoprotein: S) โปรตีนปลอกหุ้ม (Envelope glycoprotein: E) โปรตีนเยื่อหุ้มไวรัส (Membrane glycoprotein: M) โปรตีนบนสายพันธุกรรม (Nucleo-capsid protein: N) และโปรตีนที่ไม่เกี่ยวกับโครงสร้าง (non-structural proteins: NSPs) อีกหลายชนิด[1] ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงภาพจำลองโครงสร้างของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างโปรตีนหลัก 4 กลุ่ม และสายพันธุกรรมชนิด RNA (Zhang และคณะ)[2]

โปรตีนหนาม (S-glycoprotein) มีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อของไวรัสโควิด-19 เป็นส่วนที่ไวรัสใช้จับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์ในตำแหน่งที่เรียกว่า Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptor (ACE2 receptor) ซึ่งพบมากที่เยื่อบุทางเดินหายใจ ก่อนเข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนแล้วแพร่ระบาดออกไป โปรตีนหนามประกอบด้วย 2 ส่วน (subunits) คือ S1 subunit และ S2 subunit โดย S1 subunit จะมีส่วนที่เรียกว่า receptor-binding domain (RBD) ที่ใช้ยึดจับกับ ACE2 receptor ส่วน S2 subunit จะทำหน้าที่ช่วยในการรวมตัว (fusion) ของเยื่อหุ้มไวรัสเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์ ดังรูปที่ 2



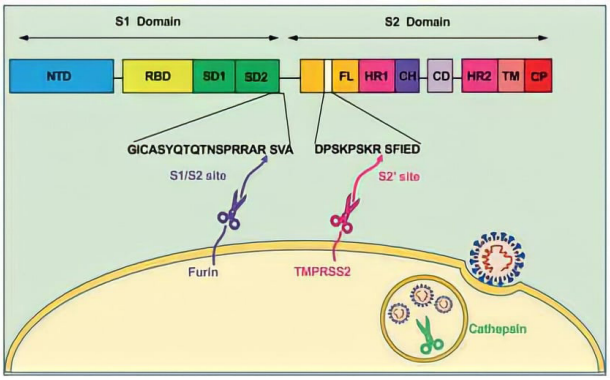
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างและส่วนประกอบบนโปรตีนหนาม (S-glycoprotein): NTD (N-Terminal Domain), RBD (Receptor binding Domain), RBM (Receptor Binding Motif) อยู่บน S1 subunit และ FP (Fusion Peptide), HR1 (Haptad (7-Peptide) repeat 1), HR2 (Haptad (7-Peptide) repeat 2), TM (Transmembrane Domain (in membrane-fusion)) อยู่บน S2 subunit, (Zhou และคณะ)[3]

ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เมื่อเข้าสู่ร่างกายต้องอาศัยเอมไซม์โปรติเอส (protease) ในร่างกายของเรา 3 ชนิด เพื่อช่วยให้ไวรัสโควิด-19 เข้าสู่เซลล์ คือฟูริน (Furin) ทรานส์เมมเบรน สีรีน โปรติเอส 2 (Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2)) และ คาแทพสินส์ (Cathepsins) ดังรูปที่ 3

Furin เป็น proprotein convertases ทำหน้าที่ช่วยในการแยก S1 subunit และ S2 subunit ออกจากกัน

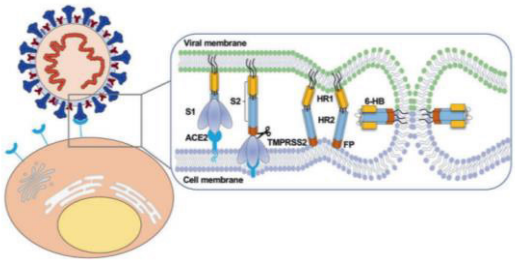
TMPRSS2 เป็น cell surface proteases ทำหน้าที่ช่วยในการรวมตัวของเยื่อหุ้มไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ของร่างกาย

Cathepsins เป็น lysosomal proteases ทำหน้าที่แยกไวรัสออกจากเยื่อหุ้มเซลล์ หลัง“endocytosis”ทำให้เชื้อไวรัสเข้าเซลล์โดยสมบูรณ์



รูปที่ 3 แสดงเอมไซม์โปรติเอส (protease) สำคัญ 3 ชนิด ที่ช่วยให้ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เข้าสู่เซลล์ Furin, TMPRSS2 และ Cathepsin (Zhang และคณะ)[2]

ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เมื่อเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์ โปรตีนหนามส่วน RBD บน S1 subunit จะไปจับที่ ACE2 receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ทางเดินหายใจและปอด โปรตีนหนามส่วน S1 subunit และ S2 subunit ถูกตัดแยก (cleave) ออกจากกันโดยเอมไซม์ฟูริน (Furin) จากนั้น HR1 และ HR2 บน S2 subunit จะเคลื่อนเข้าหากัน พับและรวมตัวกัน ได้เป็น six-helix bundle (6-HB) ขณะที่ HR1 และ HR2 บน S2 subunit เคลื่อนเข้าหากันนั้น เยื่อหุ้มไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์ก็ถูกดึงเข้าหากันด้วย จนเยื่อหุ้มไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์ชิดกัน แล้วรวมตัวกัน (direct membrane fusion) เรียกขบวนการนี้ว่า **“endocytosis”** โดยอาศัยเอมไซม์ ทรานส์เมมเบรน โปรทีเอส 2 (TMPRSS2) จากนั้นไวรัสโควิด-19 แยกตัวเป็นอิสระออกจากเยื่อหุ้มเซลล์โดยเอมไซม์ Cathepsin ไวรัสโควิด-19 เข้าสู่เซลล์โดยสมบูรณ์ (ดังรูปที่ 4) ก่อนแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในเซลล์ แพร่ไปสู่เซลล์อื่น แล้วแพร่ระบาดสู่บุคคลอื่นต่อไป



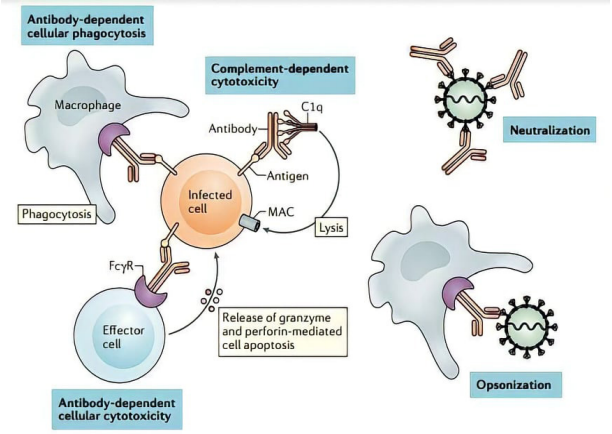
รูปที่ 4 แสดงการ “Endocytosis” ของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เข้าสู่เซลล์ของมนุษย์ (Zhang และคณะ)[2]

กลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอันประกอบไปด้วย เซลล์เม็ดเลือดขาว แอนติบอดี (antibodies: Abs) และระบบ complement เป็นกลไกที่ร่างกายนำมาใช้ในการต่อสู้กับไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ที่เข้าสู่ร่างกาย แบ่งได้ 3 วิธีคือ

1. Neutralization แอนติบอดีจับกับไวรัสโควิด-19 ทำให้ไวรัสไม่สามารถจับกับ ACE2 receptor ป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์

2. Opsonization แอนติบอดีจับกับไวรัสโควิด-19 กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิดเซลล์เมกโครฟาก (macrophage) เข้ามาจับกิน

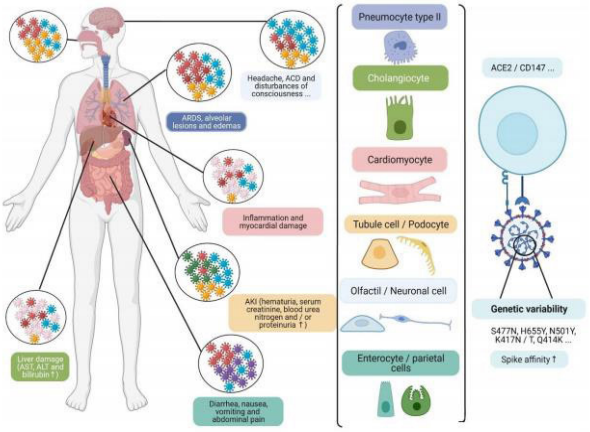
3. Antibody-dependent enhancement (ADE) แอนติบอดีจับกับเซลล์ที่ติดไวรัสโควิด-19 กระตุ้นกระบวนการอักเสบ (inflammatory cascades) เกิด “complement fixation” กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) และแมกโครฟาก (macrophage) เข้ามาร่วมจัดการ กระตุ้นให้ Fc receptors มีความไวเพิ่มขึ้น เกิด “membrane attack complex (MAC)” ทำให้เซลล์ที่ติดไวรัสตาย มี 3 กระบวนการ คือ Antibody-dependent cellular phagocytosis, Complement-dependent cytotoxicity และ Antibody-dependent cellular cytotoxicity ดังรูปที่ 5



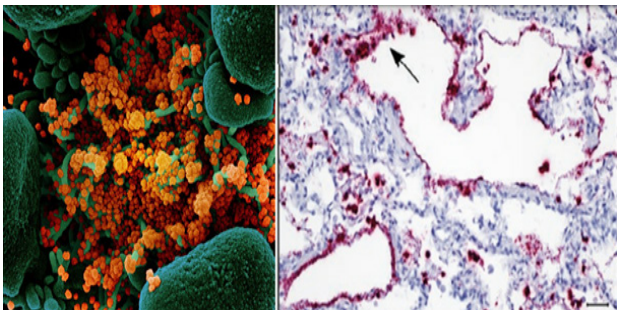
รูปที่ 5 แสดงกลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการกำจัดไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) โดยการ “Neutralization”, “Opsonization” และ “Antibody-dependent enhancement (ADE)” (Peter และคณะ)[4]

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) นอกจากจะพบที่ปอดแล้ว ยังพบได้ที่ลำไส้ ตับ หัวใจ เยื่อบุชั้นในของหลอดเลือด อัณฑะ และไต[5] (ดังรูปที่ 6) ดังนั้นผู้ป่วยติดโรคโควิด-19 (COVID-19) นอกจากจะแสดงอาการของระบบทางเดินหายใจแล้ว ผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีรายงานการพบการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (vascular thrombosis) หรือพบการทำงานของอวัยวะสำคัญล้มเหลว เช่นหัวใจล้มเหลว ตับวาย หรือไตวาย ในผู้สูงอายุและผู้ป่วยมีโรคทางระบบที่มีผลให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอ่อนแอลง อาจเกิดภาวะติดเชื้อที่รุนแรง เช่นภาวะ ARDS (Acute Respira-

tory Distress Syndrome) หรือภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ได้[6] ดังรูปที่ 7

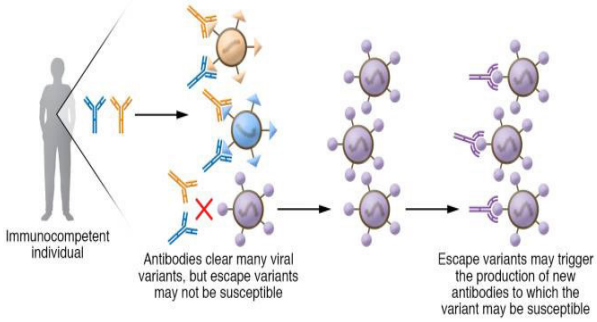


รูปที่ 6 การติดโรคโควิด-19 (COVID-19) นอกจากจะแสดงความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจแล้ว ยังอาจทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ปอด (pneumocyte type II) เซลล์ตับ (cholangiocytes) เซลล์หัวใจ (cardiomyocytes) เซลล์ท่อไต (tubular and podocyte) เซลล์ประสาทรับกลิ่น (olfactory and neural cells) และเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร (enterocyte/parietal cells) (Ahlam และคณะ)[1]

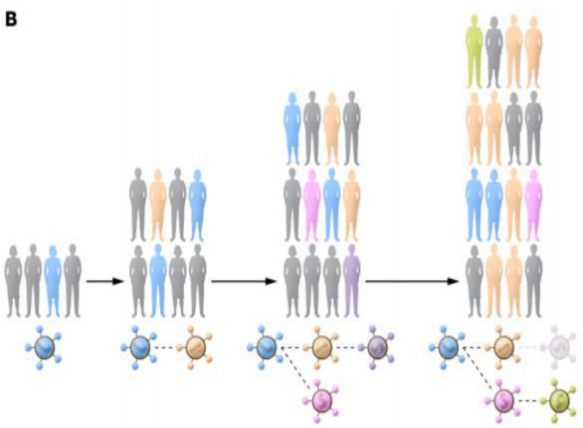


รูปที่ 7 A รูป colorized scanning electron micrograph จาก NIAID Integrated Research Facility (IRF) in Fort Detrick, Maryland. (IMAGE POINT FR / NIH / NIAID/BSIP/Universal Images Group via สีเขียวแสดงเซลล์ปอดที่ติดโรคโควิด-19 รุนแรงที่กำลังตาย สีส้ม แสดงไวรัส (SARS-CoV-2) B แสดงภาพชิ้นเนื้อภาวะปอดอับเสบรุนแรง (ARDS) จากการติดโรคโควิด-19 (COVID-19) (Julu และคณะ)[6]

ประสิทธิภาพในการ neutralization ของแอนติบอดี เป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญของการเกิดการกลายพันธุ์[7] คนที่มีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายปกติ เมื่อเกิดการติดเชื้อโควิด-19 ร่างกายจะสร้างแอนติบอดี ขึ้นมา neutralize เชื้อไวรัส แอนติบอดีชนิด IgA, IgM ตามด้วย IgG สามารถถูกตรวจพบได้ภายหลังการติดเชื้อ 7-10 วัน หลังจากนั้น 2-3 เดือนจะเริ่มลดลง จากการศึกษาของ Gudbjartsson และคณะ พบว่า 4 เดือน หลังจากติดโรคโควิด-19 ยังตรวจพบแอนติบอดีร้อยละ 91[8] ขณะเดียวกันเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ชนิดทีเซลล์ (T cell lymphocyte) ก็ถูกกระตุ้นเกิด virus-specific T cell ซึ่งมีอายุยาวกว่าแอนติบอดี สามารถตรวจพบในผู้ป่วยที่หายจากการติดโรคโควิด-19 ในขณะที่ไม่สามารถตรวจพบแอนติบอดีแล้ว[9] แม้ไวรัสโควิด-19 จะเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) สามารถหลบหนีการ neutralization ของแอนติบอดีในช่วงแรกของการเข้าสู่ร่างกายไปได้ แต่ไวรัสกลายพันธุ์ก็จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีใหม่ขึ้นมา ร่วมกับระบบ complement และเซลล์เม็ดเลือดขาว ในที่สุดแอนติบอดีก็จะสามารถ neutralization ไวรัสได้ และระบบ complement และเซลล์เม็ดเลือดขาวจะกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อทั้งหมดได้ในที่สุด ผู้ได้รับเชื้อหายจากการติดเชื้อ ตัดวงจรการแพร่ระบาดและการกลายพันธุ์ (ดังรูปที่ 8) ถ้าเชื้อไวรัสแพร่กระจายได้รวดเร็วกว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อไวรัสของผู้สัมผัสเชื้อ การระบาดจะเกิดขึ้น และโอกาสการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) โอกาสเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ (Variant) เพิ่มสูงขึ้น ดังรูปที่ 9

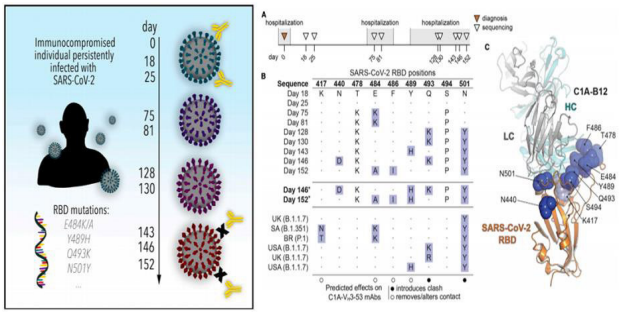


รูปที่ 8 แสดงการ neutralization ไวรัสโควิด-19 และไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์ ในคนที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติ (Arturo และคณะ)[7]



รูปที่ 9 แสดงการระบาดของไวรัสกลายพันธุ์เกิดขึ้นเมื่อการแพร่กระจายเชื้อเกิดขึ้นเร็วกว่าความสามารถในการกำจัดเชื้อในตัวของผู้ติดเชื้อ (Arturo และคณะ)[7]

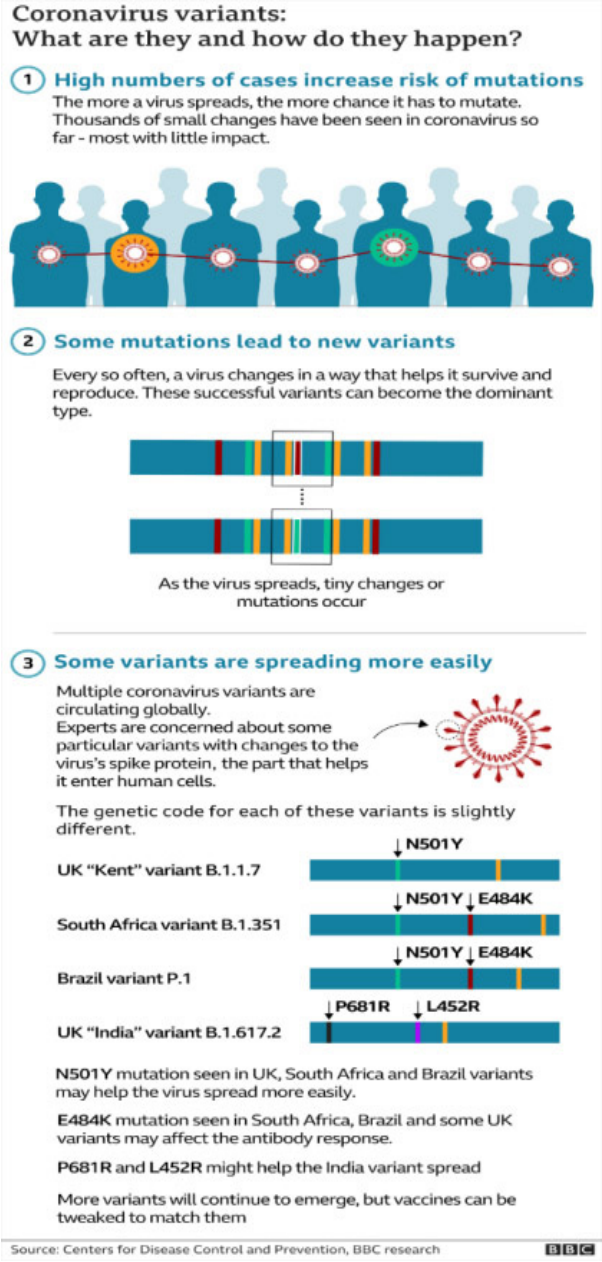
การเกิดการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ความสามารถในการสร้างแอนติบอดีมา neutralization ไวรัสไม่มีประสิทธิภาพ ไวรัสแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น โอกาสการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) เพิ่มสูงขึ้น โอกาสเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ (Variant) และแพร่ระบาดต่อไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสูง[8] Sarah และคณะรายงานพบการเกิดการไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ระยะเวลาการติดเชื้อระหว่าง 143-152 วัน[10] ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 แสดงระยะเวลาการพบไวรัสกลายพันธุ์ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง[10]

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์คืออะไรและเกิดขึ้นได้อย่างไร

ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เหมือนไวรัสทั่วไป การกลายพันธุ์ (mutation) มีโอกาสเกิดขึ้นตลอดเวลาเมื่อแพร่จากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่ง การกลายพันธุ์เกิดขึ้นทีละเล็กละน้อย ส่วนใหญ่ไม่ส่งผลให้พฤติกรรมของไวรัสมีการเปลี่ยนแปลง บางการกลายพันธุ์เป็นอันตรายต่อตัวไวรัสเอง บางการกลายพันธุ์ช่วยไวรัสให้รอด (survive) จากการถูกกำจัดโดยสภาพแวดล้อมหรือภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ไวรัสกลายพันธุ์นี้สามารถเพิ่มจำนวนต่อไป จนกลายเป็นไวรัสส่วนใหญ่ (dominant type) บางการกลายพันธุ์ทำให้ไวรัสมีความรุนแรงมากขึ้น ผู้ติดเชื้อมีอาการติดเชื้อรุนแรง อัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น บางการกลายพันธุ์ทำให้ไวรัสมีการแพร่ระบาดได้ง่ายขึ้น เมื่อการแพร่ระบาดรวดเร็ว และมีผู้ติดเชื้อเพิ่มเป็นจำนวนมากขึ้นเท่าไร โอกาสเกิดการกลายพันธุ์ยิ่งเพิ่มสูงขึ้น (ดังรูปที่ 11) ปัจจุบันพบการกลายพันธุ์มากกว่า 12,000 ตำแหน่ง เมื่อเทียบกับไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ตั้งต้นที่พบที่ฮูหัน (hCoV-19/Wuhan/WIVO4/2019) ประมาณว่าไวรัสโควิด-19 มีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ด้วยอัตรา $1.1x10^{3}$ ต่อตำแหน่งต่อปี หรือเกิดการกลายพันธุ์ 1 ตำแหน่ง ทุก 11 วัน[11] การเกิดการกลายพันธุ์ซ้ำ ๆในสายไวรัส (viral family tree or a lineage) จนทำให้ไวรัสที่เกิดขึ้นใหม่มีพฤติกรรมและการทำงานเปลี่ยนไปจากสายพันธุ์เดิม จะเรียกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์นี้ว่าไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 variant)



รูปที่ 11 การเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) และไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 Variant)[12]

โคโรนาไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคระบาดในเวลานี้พบเกิดการระบาดที่แรกที่เมืองฮูหัน ประเทศสาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนจีน โคโรนาไวรัสตั้งต้นนี้จึงถูกเรียกว่า "ไวรัสฮูหัน" องค์การอนามัยโลกตั้งชื่อโรคระบาดจากเชื้อโคโรนาไวรัสนี้ว่า "COVID-19" และตั้งชื่อโคโรนาไวรัสที่เป็นสาเหตุนี้ว่า "SARS-CoV-2" ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 Varient) ถูกพบครั้งแรกในประเทศอินเดีย ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่นี้จึงถูกเรียกว่า"สายพันธุ์อินเดีย" ซึ่งมีพฤติกรรมแพร่ระบาดได้ง่ายกว่าสายพันธุ์ "Kent" ซึ่ง

แพร่ระบาดในประเทศอังกฤษ เรียกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ที่แพร่ระบาดอยู่ในประเทศอังกฤษนี้ว่า **“สายพันธุ์อังกฤษ”**เรียกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ที่ระบาดในแอฟริกาใต้ว่า **“สายพันธุ์แอฟริกาใต้”** และเรียกไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่พบครั้งแรกในนักเดินทาง 4 คนที่เดินทางมาจากประเทศบราซิลเข้าประเทศญี่ปุ่น และต่อมาเป็นสายพันธุ์ส่วนใหญ่ที่แพร่ระบาดในประเทศบราซิลว่า **“สายพันธุ์บราซิล”**

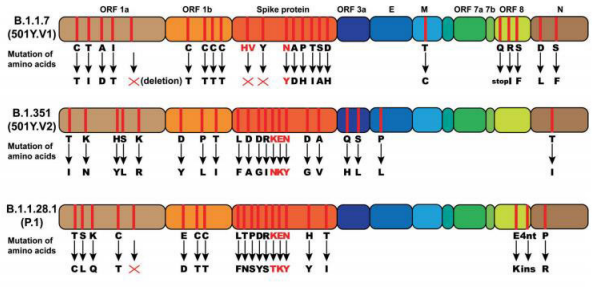
New names proposed for Covid variants

Country/region	Scientific name	WHO name
Kent, UK	B.1.1.7	Alpha
South Africa	B.1.351	Beta
Brazil	P.1	Gamma
India	B.1.617.2	Delta

Source: WHO BBC

ตารางที่ 1 การเรียกชื่อไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ ตามแหล่งกำเนิด ชื่อทางวิทยาศาสตร์ และตาม WHO[12]

จีโนม (Genome) ของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ถูกจัดเรียงตามลำดับ (genomic sequence) เป็นส่วนๆ การติดตามลำดับการเรียงของอะมิโน แอซิด (amino acid) บนจีโนม ทำให้นักไวรัสวิทยาสามารถติดตามการเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ทำให้เข้าใจพฤติกรรมของไวรัสที่เปลี่ยนไปจากการเปลี่ยนแปลงของจีโนมแต่ละตำแหน่ง ช่วงแรกของการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) พบการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ตำแหน่ง D614G ของโปรตีนหนาม (spike glycoprotein) ปัจจุบันพบมีการกลายพันธุ์หลายตำแหน่ง อีกทั้งยังพบการกลายพันธุ์ซ้ำในตำแหน่งที่เคยมีการกลายพันธุ์ ทั่วโลกพบไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์มากมาย แต่ผู้เชี่ยวชาญด้านไวรัสวิทยาให้ความกังวล (concerned) กับการกลายพันธุ์ในบางตำแหน่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกลายพันธุ์ที่โปรตีนหนาม (spike glycoprotein) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ไวรัสโควิด-19 ใช้ในการยึดเกาะกับเป้าจำ ก่อนเข้าภายในเซลล์ของมนุษย์ การเกิดการกลายพันธุ์บริเวณโปรตีนหนามนี้ อาจทำให้เกิดการติดเชื้อง่ายขึ้น ความรุนแรงเพิ่มขึ้น และอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 แสดงการเปลี่ยนแปลงลำดับของ amino acid บนสายพันธุกรรมของไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สาย B.1.1.7, B.1.351 และ B.1.1.28.1 (Zhou และคณะ)[13]

การเรียกชื่อไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์ (SARS-CoV-2 Variant) เพื่อใช้ในการติดตามการกลายพันธุ์ (mutation) ที่เกิดขึ้น ศึกษาพฤติกรรมคุกคามของไวรัสกลายพันธุ์ ความสามารถในการติดเชื้อที่เปลี่ยนแปลงไป การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่เฝ้าติดตามคือความสามารถในการแพร่ระบาด ความรุนแรงของการติดเชื้อ ความสามารถในการหลบเลี่ยงการ neutralization ของแอนติบอดี และผลกระทบต่อประสิทธิภาพของวัคซีน การวินิจฉัย และการรักษาของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ที่ใช้อยู่ในกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ และนักไวรัสวิทยาในปัจจุบันมีอยู่ด้วยกันหลายระบบ เช่น GISAID, Nextstrain และ Pango เพื่อให้เข้าใจง่ายกับคนทั่วไปและหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดความเสียชื่อต่อประเทศที่เป็นแหล่งกำเนิดของไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 Variant) องค์การอนามัยโลก (WHO) ร่วมกับ GISAID, Nextstrain, Pango และกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ชั้นนำในหลายประเทศ จัดทำระบบการตั้งชื่อไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ โดยใช้อักษรกรีกเช่น Alpha, Beta, Gamma, Delta, ect.[14] และได้ทำการจำแนกไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-2 Varient) เป็น 5 กลุ่ม[15,16] ดังนี้

1. Variants of Concern (VOC)
2. Variants of Interest (VOI)
3. Former variants of interest
4. Other notable variants
5. Notable missense mutations

Variants of concern (VOC) กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่กำลังส่งผลกระทบในปัจจุบัน[17,18]

ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่กำลังส่งผลกระทบในปัจจุบัน (VOC) มีคุณลักษณะสำคัญดังต่อไปนี้

1.มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าส่งผลกระทบต่อการตรวจวินิจฉัย การรักษา และประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อจากการฉีดวัคซีน ขัดขวางหรือรบกวนการตรวจหาไวรัส

โควิด-19 ผ่านเป้าหมาย (target) ของชุดตรวจ (diagnostic test kit)

1.1 มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพที่ลดลงต่อการรักษา เชื้อมีความดื้อและต้านต่อยาที่ใช้รักษา

1.2 มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพในการ neutralization ของแอนติบอดีที่เกิดขึ้นภายหลังการติดไวรัสโควิด-19 หรือภายหลังการฉีดวัคซีน ลดลงมากอย่างมีนัยสำคัญ

1.3 มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงการลดประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อที่รุนแรงของวัคซีน

2. มีหลักฐานที่แสดงการแพร่ระบาดเพิ่มสูงขึ้น และรวดเร็วขึ้น

3. มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น

ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่กำลังส่งผลกระทบในปัจจุบัน (VOC) ได้แก่

1. ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (SARS-CoV-2 Alpha Variant) lineage B.1.1.7

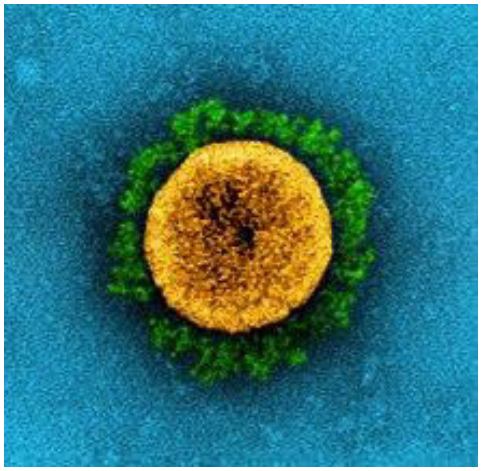
2. ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (SARS-CoV-2 Beta Variant) lineage B.1.351

3. ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา (SARS-CoV-2 Gamma Variant) lineage P.1

4. ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา (SARS-CoV-2 Delta Variant) lineage B.1.617.2

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (SARS-CoV-2 Alpha Variant) lineage B.1.1.7 esp., B.1.1.7 with E484K

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟาถูกพบครั้งแรกในเดือนตุลาคม พ.ศ.2563 ในประเทศอังกฤษ[19] ในเดือนธันวาคม องค์การอนามัยโลก (WHO) ประกาศขึ้นเป็นไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่สายแรกที่เกิดขึ้น (ดังรูปที่ 13) ทำให้อุบัติการณ์การแพร่ระบาดเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 40-80 พบการติดเชื้อเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในทุก 6.5 วัน (prevalence odds)[20] ในเดือนพฤษภาคม พบสายพันธุ์แอลฟาระบาดใน 120 ประเทศทั่วโลก[21] มีศักยภาพที่ทำให้อาการติดเชื้อรุนแรงขึ้นโดยดูจากจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต ในช่วงแรกพบอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น ภายหลังเก็บรวบรวมข้อมูลมากขึ้น ไม่พบว่าสายพันธุ์แอลฟาทำให้การติดเชื้อมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น การตอบสนองต่อการรักษาด้วย EUA monoclonal antibody (mAbs) ดี มีโอกาสติดโรคโควิด-19 ซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟาต่ำ ภายหลังการหายจากการติดเชื้อโควิด-19 หรือภายหลังการได้รับวัคซีน



รูปที่ 13 รูปจากทรานมิสทัน อิเลคตรอน ไมโคสโครป ของไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา B.1.1.7 แสดงการเปลี่ยนแปลงที่โปรตีนหนาม (spike protein) ที่เชื่อว่าทำให้เกิดการแพร่ระบาดเพิ่มมากขึ้น

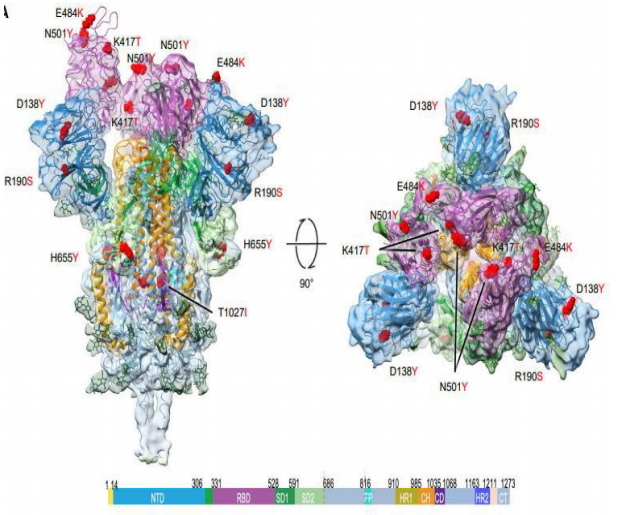
ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา(SARS-CoV-2 Beta Variant) lineage B.1.351

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (SARS-CoV-2 Beta Variant) ตรวจพบครั้งแรกในประเทศแอฟริกาใต้ ในเดือนธันวาคม พ.ศ.2563[22] พบในผู้ป่วยอายุน้อยที่ไม่มีโรคประจำตัว อุบัติการณ์การติดเชื้อสูงเมื่อเปรียบเทียบกับไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟาและเดลตา อีกทั้งยังสามารถแพร่ระบาดได้รวดเร็วขึ้นร้อยละ 50 เนื่องจากพบการกลายพันธุ์ (mutation) ในตำแหน่งสำคัญ 3 ตำแหน่ง ที่ไวรัสใช้จับเป้า (receptor-binding domain; RBD) บนโปรตีนหนามของไวรัส (spike glycoprotein) ได้แก่ ตำแหน่ง N501Y[23] ตำแหน่ง K417N และตำแหน่ง E484K[24] ทำให้ไวรัสสามารถจับยึดกับเซลล์ของมนุษย์ดีขึ้น การติดเชื้อเกิดง่ายขึ้น การระบาดเพิ่มสูงขึ้น ลดการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง bamlanivimab และ etesevimab ในการรักษาด้วย monoclonal antibody (mAbs) treatment แต่สำหรับการรักษาด้วย EUA mAbs ตัวอื่นยังมีประสิทธิภาพดี ลดความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่สร้างขึ้นภายหลังการติดโรคโควิด-19 หรือถูกกระตุ้นจากการฉีดวัคซีน ทำให้โอกาสการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาเพิ่มขึ้น

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา (SARS-CoV-2 Gamma Variant) lineage P.1

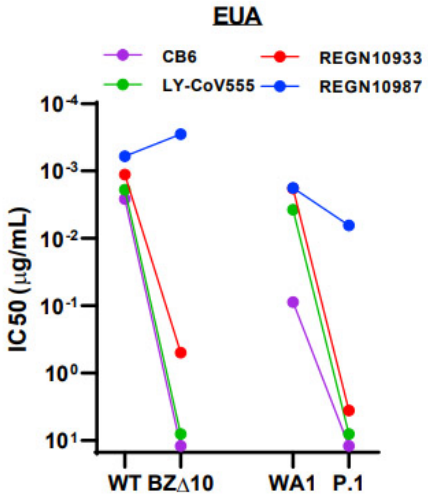
ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมาพบครั้งแรกในกรุงโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น ในนักเดินทาง 4 คนที่เดินทางมาจากประเทศบราซิล ในวันที่ 2 มกราคม พ.ศ.2564[25]

เมื่อไปทบทวนการติดเชื้อจากตัวอย่างเชื้อที่เก็บรวบรวมไว้ ที่เมือง Manaus รัฐ Amazonas ประเทศบราซิล จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2563 พบมีการเกิดไวรัสการกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมานี้แล้ว จากการตรวจตัวอย่างเชื้อระหว่างวันที่ 15-23 ธันวาคม พ.ศ.2563 พบไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมาร้อยละ 42 และเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 85.4 ในสัปดาห์แรกของเดือนมกราคม พ.ศ.2564[26] พบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน 17 ตำแหน่งบนสายรหัสพันธุกรรม 10 ใน 17 ตำแหน่งเกิดขึ้นบนโปรตีนหนาม (spike glycoprotein) ใน 10 ตำแหน่งนี้มีตำแหน่ง N501Y ตำแหน่ง K417N และตำแหน่ง E484K รวมอยู่ด้วย (ดังรูปที่ 14) ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมานี้สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็ว พบปริมาณเชื้อไวรัส (viral load) ในตัวอย่างส่งตรวจสูงกว่าสายพันธุ์อื่นเกือบ 10 เท่า ส่งผลให้การแพร่ระบาดรวดเร็วขึ้น 1.4-2.2 เท่า นอกจากกลุ่มผู้ใหญ่และผู้สูงอายุแล้ว ยังพบการติดเชื้อในผู้ป่วยอายุน้อยได้มากขึ้น[27] มีความสามารถในการหลบหนี (evading) การ neutralization ของแอนติบอดีจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสูงถึงร้อยละ 25-61 ทำให้ผู้เคยหายจากการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 แล้วมีโอกาสเกิดการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมาได้ พบว่าทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 10-80[28,29]



รูปที่ 14 แสดงโครงสร้างหนามของไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา(P.1) โดย cryo-electron microscopy สีเขียวแสดง glycans สีแดงแสดงตำแหน่งกลายพันธุ์ (Pengfei และคณะ)[30]

ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมาลดการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง bamlanivimab และ etesevimab ในการรักษาด้วย monoclonal antibody (mAbs) therapy แต่สำหรับการรักษาด้วย mAbs ตัวอื่นยังมีประสิทธิภาพ (กราฟที่ 1)



กราฟที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการ neutralization ที่ IC50 ต่อ BZ10 (SARS-CoV-2 pseudo-virus with all 10 mutations of P1 variant), WT or WA1 (wild-type) และ P1(gamma variant) โดย EUA mAbs (Pengfei และคณะ)[30]

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา (SARS-CoV-2 Delta Variant) lineage B.1.617.2

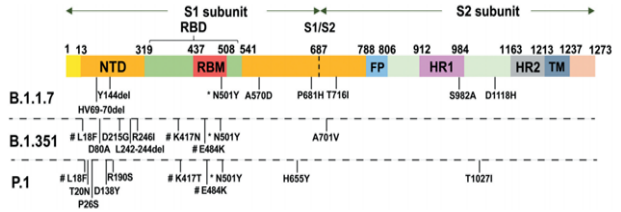
ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา (SARS-CoV-2 Delta Variant) หรือที่ถูกเรียก “B.1.617.2” ในหมู่นักไวรัสวิทยา อุบัติขึ้นครั้งแรกที่ประเทศอินเดีย ในเดือนตุลาคม พ.ศ.2563 มีความสามารถในการแพร่ระบาดเร็วกว่าสายพันธุ์ตั้งต้น และความเร็วในการแพร่ระบาดเท่ากับไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เอลฟา ช่วงแรกของการระบาดพบความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นโดยการฉีดวัคซีนลดลงอย่างมาก ความสามารถในการ neutralization จากการรักษาด้วย EUA monoclonal antibody (mAbs) บางตัวลดลง ในวันที่ 3 มิถุนายน พ.ศ.2564 สาธารณสุขของประเทศอังกฤษ มีผู้เสียชีวิต 12 ศพ จาก 42 ศพ เกิดจากการติดเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา และทั้งหมดเคยได้รับการฉีดวัคซีนครบแล้ว[31] ในเดือนเดียวกันมีรายงานการพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K417N (Delta variant with K417N mutation)[32] และยังพบการกลายพันธุ์นี้ (K417N) ในไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาและแกมมาด้วย นักไวรัสวิทยาตระหนักว่าการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K417N อาจทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนและการทำงานของแอนติบอดีลดลง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา เมื่อเก็บรวบรวมข้อมูลมากขึ้นอังกฤษรายงานว่าไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตามีความสามารถในการแพร่ระบาดได้ง่าย แต่ยังไม่พบหลักฐานที่จะกล่าวได้ว่าสายพันธุ์

เดลตานี้ทำให้การติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น หรือทำให้ประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ของวัคซีนลดลง

WHO name	Geographic region of first detection	Date first detected	Date of designation	Scientific name (Pango lineage)
Alpha variant	United Kingdom (Kent)	September, 2020	December 18th, 2020	B.1.1.7
Beta variant	South Africa	May, 2020	December 18th, 2020	B.1.351
Gamma variant	Brazil	November, 2020	January 11th, 2021	P.1
Delta variant	India	October, 2020	May 11th, 2021	B.1.617.2

Adapted from the WHO updates on tracking SARS-CoV-2 variants. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants [5].

ตารางที่ 2 กลุ่มไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ที่กำลังส่งผลกระทบในปัจจุบัน (Variants of concern: VOC)



รูปที่ 15 แสดงตำแหน่งกลายพันธุ์ของไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เอลฟา (B.1.1.7), สายพันธุ์เบตา (B.1.351) และ สายพันธุ์แกมมา (P1) (Lianlian และคณะ)[33]

สำหรับไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ กลุ่มที่กำลังส่งผลกระทบในปัจจุบัน (VOC) มีความจำเป็นต้องเพิ่มกิจกรรมทางสาธารณสุขที่เหมาะสมเพิ่มเติม เช่นรายงานองค์การอนามัยโลกภายใต้ international health regulations รายงานต่อศูนย์ควบคุมโรค (CDC) เพิ่มความพยายามในการตรวจหา สืบค้นและคัดแยกเพื่อเพิ่มความสามารถในการควบคุมการแพร่ระบาด ทำการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิภาพการป้องกันโรคของวัคซีน ประสิทธิผลของการรักษาต่อไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ นอกจากนี้ควรพิจารณาการพัฒนาการตรวจ พัฒนาวัคซีนตลอดจนพัฒนาการรักษาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

Variants of interest (VOI) กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่อยู่ในความสนใจ

ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่อยู่ในความสนใจ (VOI) เป็นไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายใหม่ที่พบการเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ที่รหัสพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการจับเป้าจำ (Receptor binding) ของไวรัส ส่งผลให้ลดความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อของวัคซีน ลดความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดี ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลง มีผลต่อการตรวจวินิจฉัย การค้นหาโรค เกิดการแพร่ระบาดที่รวดเร็วขึ้นตลอดจนมีความรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้น ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่อยู่ในความสนใจ (VOI) ได้แก่

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เอดตา (SAES-CoV-2 Eta Variant) lineage B.1.525 ถูกพบครั้งแรกในประเทศอังกฤษ และประเทศไนจีเรีย ในเดือน ธันวาคม พ.ศ.2563

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์โลตา (SARS-CoV-2 Lota Variant) lineage B.1.526 ถูกพบครั้งแรกที่นิวยอร์ค ประเทศสหรัฐอเมริกา ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2563

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แคปปา (SARS-CoV-2 Kappa Variant) lineage B.1.617.1 ถูกพบครั้งแรกในประเทศอินเดีย ในเดือนธันวาคม 2563

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แลมปดา (SARS-CoV-2 Lambda Variant) lineage C.37

ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่กำลังอยู่ในความสนใจ (VOI) กลุ่มนี้ต้องการการจัดการทางสาธารณสุขเพิ่มมากขึ้น อาทิ การสืบสวนโรค ค้นหาโรค ติดตามผู้ติดเชื้อเพื่อกักกันโรค (sequence surveillance and epidemiology) เพิ่มศักยภาพทางห้องปฏิบัติการในการตรวจหาและจำแนกสายพันธุ์ ติดตามความเร็วของการแพร่ระบาดและความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น ติดตามประสิทธิภาพในการป้องกันโรคของวัคซีนที่กำลังใช้อยู่ และประสิทธิผลของการรักษา

WHO name	Geographic region of first detection	Date first detected	Date of designation	Scientific name (Pango lineage)
Epsilon variant	USA	March, 2020	March 5th, 2021	B.1.427/B.1.429
Zeta variant	Brazil	April, 2020	March 17th, 2021	P.2
Eta variant	Multiple countries	December, 2020	March 17th, 2021	B.1.525
Theta variant	Philippines	January, 2021	March 24th, 2021	P.3
Iota variant	USA	November, 2020	March 24th, 2021	B.1.526
Kappa variant	India	October, 2020	April 4th, 2021	B.1.617.1

Adapted from the WHO updates on tracking SARS-CoV-2 variants. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants [5].

ตารางที่ 3 กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่อยู่ในความสนใจ (Variants of interest: VOI)

Former variants of interest (FVI) กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่เคยอยู่ในความสนใจ

ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่เคยอยู่ในความสนใจ (FVI) ได้แก่

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เอปสิลอน (SARS-CoV-2 Epsilon Variant) lineages B.1.429, B.1.427, Cal.20C

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เอปสิลอนถูกจัดลำดับลดลงจากการจำแนกกลุ่มไวรัสกลายพันธุ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) จากกลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่อยู่ในความสนใจ มาอยู่กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่เคยอยู่ในความสนใจ เมื่อวันที่ 29 มิถุนายน พ.ศ.2564 เนื่องจากพบว่าการแพร่ระบาด และการเกิดกลุ่มแพร่ระบาด (Cluster) ใหม่จากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เอปสิลอน สาย B.1.427 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งประสิทธิภาพของการป้องกันการติดเชื้อของวัคซีนและการตอบสนองต่อการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

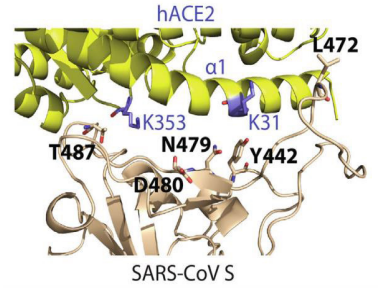
ยังมีประสิทธิภาพพอ แม้นว่าอัตราการแพร่ระบาดจากเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธ์เอปสิลอนจะรวดเร็วขึ้นร้อยละ 20 จากสายพันธุ์ตั้งต้น ประสิทธิภาพในการ neutralization ของแอนติบอดีของผู้เคยกระตุ้นภูมิด้วยการฉีดวัคซีนดี และโอกาสการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เอปสิลอน ในคนที่หายจากการติดเชื้อโควิด-19 ลดลงจากช่วงแรกของการระบาด แม้นการตอบสนองต่อสูตรยาผสมระหว่าง Bamlanivimab และ Etesevimab จะลดลง แต่การรักษาทางเลือกด้วยแอนติบอดี mAbs สูตรผสมอื่นยังสามารถทำได้[34]

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์ซีตา (SARS-CoV-2 Zeta Variant) lineage P.2

ไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์ถีตา (SARS-CoV-2 Theta Variant) lineage P.3

Other notable variants (ONV) กลุ่มไวรัสกลายพันธุ์อื่น ที่จัดขึ้นเป็นไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่

ไวรัสกลายพันธุ์อื่น ที่จัดขึ้นเป็นไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ (ONV) ได้แก่ R.1, Lineage B.1.1.207 และ Lineage B.1.620 **Notable missense mutations (NMM)** ตำแหน่งกลายพันธุ์สำคัญ ที่ยังไม่ทราบพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงชัดเจน ตำแหน่งกลายพันธุ์สำคัญที่ยังไม่ทราบพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงชัดเจน (NMM) ได้แก่ตำแหน่ง N440K, L452R, S477G/N, E484Q, E484K, N501Y, D614G, P681H, A701V (รูปที่16) การเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งโปรตีนหนามของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2 spike protein) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับ (binding affinity) กับตำแหน่งเป้าจำ (recognition) ACE2 receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งจะมีผลต่อความสามารถในการติดเชื้อ ความรวดเร็วในการแพร่ระบาด ความรุนแรงของการติดเชื้อ และความสามารถในการหลบหนี (escape) การ neutralization ของแอนติบอดี ที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนหรือภายหลังการหายจากการติดเชื้อโควิด-19 ส่งผลให้ประสิทธิภาพของวัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบันลดลง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อซ้ำ



รูปที่ 16 แสดงการยึดเกาะของไวรัสโควิด-19 ตำแหน่งโปรตีนหนาม “SARS-C0V-2 spike protein” (สีครีม) และ human ACE2 receptor (สีเขียว) ตำแหน่งเป้าจำ (recognition target) K31 และ K353 และตำแหน่งกลายพันธุ์ T487, D480, N479, Y442, L472 (Hin และคณะ)[36]

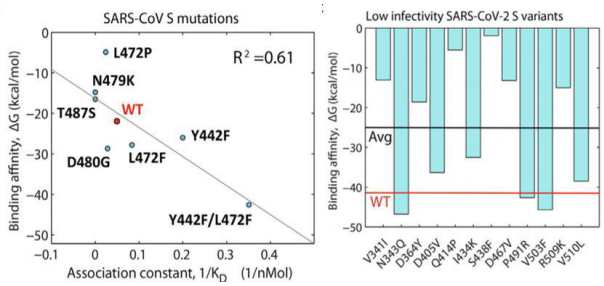
การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง N501Y พบได้ในไวรัสกลายพันธุ์สายพันธ์แอลฟา (B.1.1.7) สายพันธุ์เบตา (B.1.351) และสายพันธุ์แกมมา (P.1) เชื่อว่าทำให้ไวรัสกลายพันธุ์มีพฤติกรรมการติดเชื้อได้ง่ายและการแพร่ระบาดรวดเร็วขึ้น

การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E484K พบในไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบต้า แกมมา อีตา ซีตา และบางตัวในสายโลตา และแอลฟา เชื่อว่าเป็นกุญแจการกลายพันธุ์ที่ทำให้ไวรัสมีความสามารถในการหลบหนีการ neutralization ของแอนติบอดี้

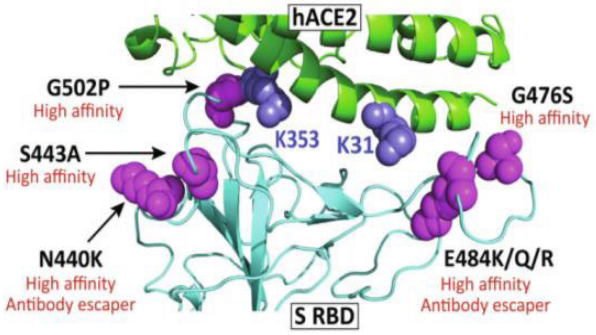
พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง L425R ในไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์โลตา สายพันธุ์เอปสิลอน (B.1.427 และ B.1.429) สายพันธุ์แคปปา และสายพันธุ์เดลตา (Delta) พบการกลายพันธุ์ (Mutation) หลายตำแหน่งในไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) และสายพันธุ์แกมมา(P.1) สายพันธุ์เบตา พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K417N, E484K และ N501Y ส่วนสายพันธุ์แกมมาพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K417T, E484K และ N501Y การกลายพันธุ์หลายตำแหน่งที่ตำแหน่ง S477N, E484K และ N501Y ทำให้ไวรัสกลายพันธุ์มีความสามารถในการจับกับตำแหน่งเป้าจำได้สูงขึ้นร้อยละ 40 พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง P681R และการเกิดจากการกลายพันธุ์ 2 ครั้ง “double variant” จากทางทิศตะวันตกของรัฐมหาราช (Maharashtra) ที่ตำแหน่ง E484Q และ L452R ของไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา เชื่อว่าทำให้ไวรัสมีความสามารถหนีการ neutralization ของแอนติบอดี ทำให้การระบาดเพิ่มสูงขึ้น[35]

Jeremy K. นักไวรัสวิทยาจากมหาวิทยาลัยหลุยเซียนนา (Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport) กล่าวว่าการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง E484Q ในสายพันธุ์เดลตา (B.1.617.2) ในประเทศอินเดีย คล้ายกับการกลายพันธุ์ที่ E484K ที่พบในสายพันธุ์เบตา (B.1.351) ในประเทศแอฟริกาใต้ และสายพันธุ์แกมมา (P.1) ในประเทศบราซิล

การกลายพันธ์ที่ตำแหน่ง N440K, S443A, G467S, E484R, G502P ซึ่งอยู่ใกล้กับตำแหน่งเป้าจำ K31 และ K353 บน ACE2 receptor ทำให้ไวรัสมีความสามารถในการจับ (binding affinity) กับ ACE2 receptor ได้สูงขึ้น[36] (กราฟที่ 2, 3)

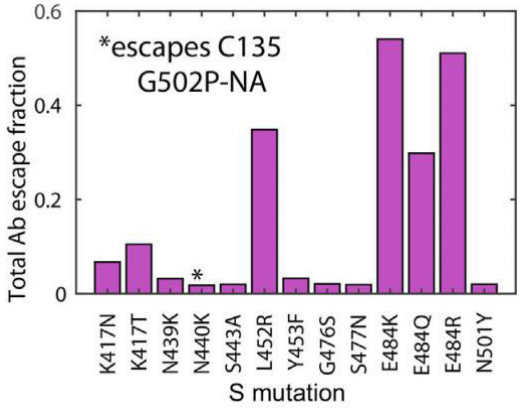


กราฟที่ 2, 3 แสดงความสามารถในการจับ(binding affinity) ที่เปลี่ยนแปลงกับตำแหน่งกลายพันธุ์ WT (เส้นแดง) แสดงระดับต่ำสุดที่ความสามารถในการจับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Hin และคณะ)[36]

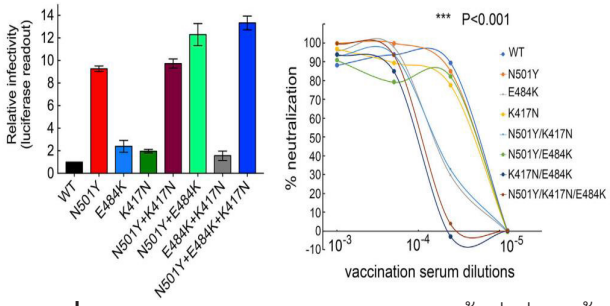


รูปที่ 17 แสดงตำแหน่งกลายพันธุ์ E484K/Q/R, N440K, S443A, G476S และ G502P ที่มีความสามารถในการจับ (binding affinity) สูงขึ้น อยู่รอบตำแหน่งเป้าจำ (recognition target) K31 และ K353 บน human ACE2 receptor (Hin และคณะ)[36]

ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) พบการกลายพันธุ์ในทั้ง 3 ตำแหน่ง คือK417N/T, E484K และ N501Y ที่ Receptor-Binding Domain (RBD) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่แอนติบอดี neutralization ไวรัส ส่งผลให้เกิดการหลบหนี (escape) ของไวรัส (ดังรูปที่ 21,22) ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351/แอฟริกาใต้) ต้านแอนติบอดีที่เกิดขึ้นหลังจากหายจากการติดเชื้อมากที่สุด ตามมาด้วยสายพันธุ์แกมา(P.1/บราซิล) และสายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7/อังกฤษ) ที่ 6.9, 2.4 และ 1.1 เท่าตามลำดับ นั้นหมายความถึงโอกาสการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา สูงกว่าสายพันธุ์แกมมา และสายพันธุ์แอลฟา ตามลำดับ การหลบหนีแอนติบอดียังสัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง Y144del และ 242-244del ที่ NTD (N-Terminal Domain) และ การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K417N/T, E484K และ N501Y ที่ RBD (Receptor-binding Domain)[37]



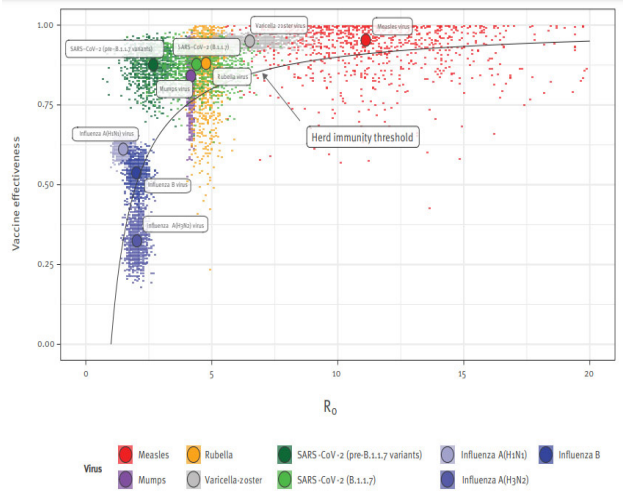
กราฟที่ 4 แสดงความสามารถในการหลบการจับของแอนติบอดี (Antibody escape) ที่ตำแหน่งการกลายพันธุ์ E484K, E484R, E484Q และ L452R แสดงความสามารถในการหลบการจับของแอนติบอดีสูง (Hin และคณะ)[36]



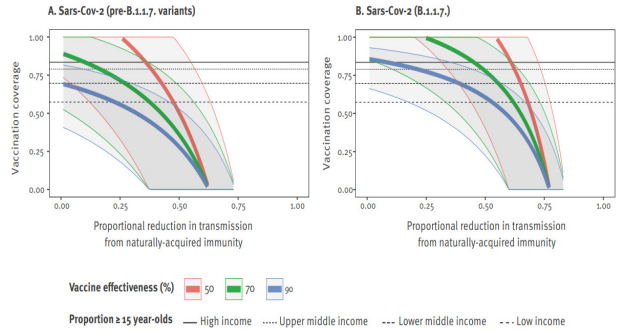
กราฟที่ 5,6 แสดงความสามารถในการติดเชื้อที่เพิ่มสูงขึ้น และความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่ลดลงของการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งต่าง ๆ เปรียบเทียบกับสายพันธุ์ตั้งต้น (Alona และคณะ)[38]

การป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ที่ดีที่สุดคือการ “neutralization” ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) โดยแอนติบอดี (antibody) ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ไม่ให้ไวรัสโควิด-19 เข้าเซลล์ได้ การสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ (Herd immunity) เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่จะลดการแพร่ระบาดของโรค จะเกิดได้ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของประชากรในสังคมที่ได้รับการฉีดวัคซีน และประสิทธิภาพของวัคซีน การเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อลดลง และถ้าไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ทำให้ผู้ที่หายจากการติดเชื้อโควิด-19 แล้วเกิดการติดเชื้อซ้ำเพิ่มสูงขึ้น ภูมิคุ้มกันหมู่จะถูกทำลาย เกิดการแพร่ระบาดในสังคมขยายเป็นวงกว้าง การควบคุมการแพร่ระบาดทำได้ยาก ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 สูงขึ้น อัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น

ประสิทธิภาพของวัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน สามารถสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) เพื่อควบคุมการระบาดของโควิด-19 จากสายพันธุ์ตั้งต้นจนถึงสายพันธุ์แอลฟา (อังกฤษ)ได้ แต่ด้วยสัดส่วนของประชาการที่ไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ของวัคซีนแต่ละชนิด และเป้าหมายของความต้องการลดการระบาดสำหรับไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ตั้งต้นและสายพันธุ์กลายพันธุ์ก่อน สายพันธุ์ B.1.1.7 ถ้าจะฉีดวัคซีนให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่ ลดการระบาดลงร้อยละ75 ต้องฉีดให้ครอบคลุมประชากรร้อยละ 60, 70 และ 80 สำหรับวัคซีนที่มีประสิทธิภาพร้อยละ 90, 70 และ 50 ตามลำดับ แต่สำหรับไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (SARS-CoV-2 Alpha Variant) lineage B.1.1.7 วัคซีนแสดงประสิทธิภาพในการสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ตั้งต้นและสายพันธุ์กลายพันธุ์สายใหม่ก่อนหน้า ดังนั้นต้องฉีดวัคซีนให้ครอบคลุมประชากรร้อยละ 70, 85 และ 100 สำหรับวัคซีนที่มีประสิทธิภาพร้อยละ 90, 70 และ 50 ตามลำดับ ดังกราฟที่ 7, 8



กราฟที่ 7 แสดงประสิทธิภาพในการสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) ของวัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบันกับไวรัส 9 สายพันธุ์ ระหว่างปี ค.ศ 2000-2021 เส้นดำแสดงการฉีดวัคซีนที่น้อยที่สุดที่จะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ได้ วงกลมแสดงค่ามัธยฐาน (median) ถ้ากลุ่มตัวอย่างอยู่เหนือเส้นดำมากเท่าไรโอกาสการสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ได้ยิ่งเพิ่มขึ้น(David และคณะ)[39]



กราฟที่ 8 แสดงร้อยละของประชากรที่ต้องฉีดวัคซีนให้ความครอบคลุมเพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของวัคซีน (vaccine effectiveness)และเป้าหมายในการลดการระบาด (proportional reduction in transmission) (David และคณะ)[39]

ประสิทธิภาพของวัคซีนที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันยังสามารถป้องกันการติดเชื้อจากไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ได้อยู่หรือไม่

ปฏิสัมพันธ์(interplay) ระหว่างไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) กับเซลล์มนุษย์ในระยะการระบาดช่วงแรกเป็นไปตามธรรมชาติ แต่หลังจากที่มีการฉีดวัคซีนกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายปฏิสัมพันธ์นี้ก็มีการเปลี่ยนแปลงไป พบการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของไวรัสโควิด-19 ที่สามารถต้านทานหรือหลบการ neutralization ของแอนติบอดีบางส่วนหรือทั้งหมดปรากฏขึ้น การเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ (SARS-CoV-19 Variant) เพิ่มขึ้น วัคซีนกลุ่มแรกที่ถูกพัฒนาขึ้นจากเชื้อไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ตั้งต้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อจากไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ลดลง มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพัฒนาวัคซีนให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นให้สามารถป้องกันการติดเชื้อครอบคลุมไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่[40] ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2564 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา(FDA) แสดงความเชื่อมั่นว่าวัคซีนที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินที่ใช้อยู่ในสหรัฐอเมริกายังมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อของไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์ใหม่ที่พบอยู่ในปัจจุบันได้[41]

เป้าหมายใหม่ของชัยชนะต่อการระบาดของโรคโควิด-19 ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ไม่ได้อยู่ที่หยุดการติดเชื้อโควิด-19 หรือป้องกันไม่ให้เกิดผู้ติดเชื้อโควิด-19 รายใหม่เกิดขึ้นอีกเท่านั้น แต่ร่วมถึงการทำให้ผู้ที่ติดเชื้อโควิด-19 ไม่แสดงอาการ หรือถ้ามีอาการแสดงก็ไม่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิต

ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (lineage B.1.1.7)

จากการศึกษาเบื้องต้นโดยองค์การอนามัยโลกพบว่าวัคซีนของบริษัทเอสตราเซเนกา ของบริษัทไฟเซอร์ไบโอเอ็นเทค และของโนวาเวค ยังคงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา เมื่อพิจารณาให้สอดคล้องกับเป้าหมายใหม่ขององค์การอนามัยโลก ที่ป้องกันให้ผู้ติดเชื้อไม่แสดงอาการ หรือถ้ามีอาการแสดงก็ไม่รุนแรงจนเสียชีวิต จากการศึกษาของ Emary และคณะ พบว่าประสิทธิภาพวัคซีนของบริษัทเอสตราเซเนกา ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟาอยู่ที่ร้อยละ 42-89 และที่ร้อยละ 71-91 ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์อื่น[42] Mahase E และคณะ พบว่าวัคซีนโนวาเวค (Novavax vaccine) มีประสิทธิภาพในการป้องกันให้ไม่มีอาการแสดงได้สูงถึงร้อยละ 96 ต่อไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ตั้งต้น และลดลงเหลือร้อยละ 86 ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา[43]

ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (lineage B.1.351)

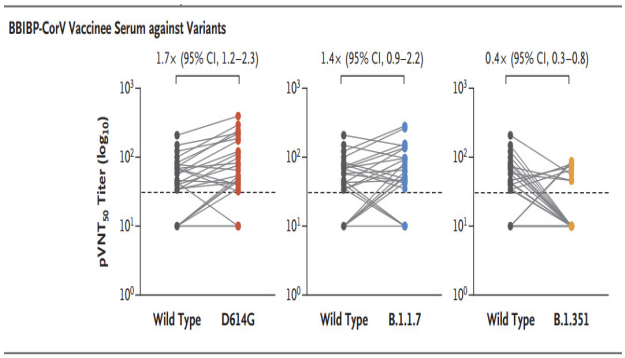
จากการทบทวนขององค์การอนามัยโลกบนข้อมูลที่มีอยู่อย่างจำกัดบ่งชี้ว่าประสิทธิภาพของวัคซีนของบริษัทเอสตราเซเนกา และของวัคซีนโนวาเวกต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาลดลงปานกลาง วัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ไบโอเอ็นเทค และบริษัทจอห์นสันแอนจอห์นสัน (วัคซีน Janssen) ลดลงเพียงเล็กน้อย เมื่อพิจารณาให้สอดคล้องกับเป้าหมายใหม่ขององค์การอนามัยโลก ที่ป้องกันให้ผู้ติดเชื้อไม่

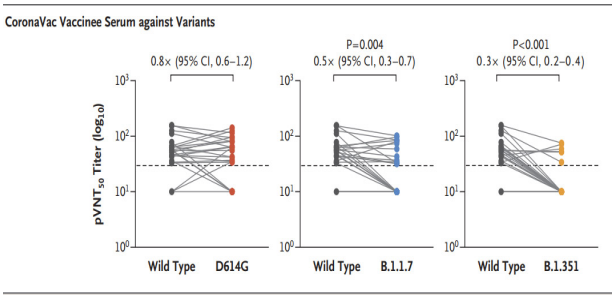
แสดงอาการหรือถ้ามีอาการแสดงก็ไม่รุนแรงจนเสียชีวิต Emary KR และคณะ รายงานถึงความเป็นไปได้ว่าวัคซีนที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นอาจมีความสามารถในการ neutralization ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาลดลง วัคซีนของบริษัท เอสตราเซเนกา วัคซีนสปุกนิค วี (Sputnik V) วัคซีนของบริษัทจอห์นสันแอนจอห์นสัน วัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ ไบโอเอ็นเทค วัคซีนของบริษัทโมเดอร์นา มีประสิทธิภาพลดลงเพียงเล็กน้อย ในขณะที่วัคซีนของบริษัทซิโนเวค (วัคซีน CoronaVac) และวัคซีนบริษัทซิโนฟาร์ม (BBIBP-CorV) มีประสิทธิภาพลดลงเล็กน้อยถึงปานกลาง[42]

ในเดือนมกราคม พ.ศ.2564 บริษัทจอห์นสันแอนจอห์นสัน รายงานการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนเจนเสน (Janssen vaccine) ในประเทศแอฟริกาใต้ พบว่าวัคซีนสามารถป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อปานกลางถึงรุนแรงได้ร้อยละ 57 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา อยู่ที่ร้อยละ 72[44]

วันที่ 17 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2564 บริษัทไฟเซอร์ประกาศว่าวัคซีนของตนมีประสิทธิภาพในการ neutralization ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาลดลง 2 ใน 3[45] สอดคล้องกับรายงานของ Wang และคณะ[46] และของ Hoffmann และคณะ[47] วันที่ 1 เมษายน พ.ศ.2564 มีรายงานการศึกษาประสิทธิภาพวัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ (BTN162b2) เปรียบเทียบกับวัคซีนหลอก (placebo) ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา ทีประเทศแอฟริกาใต้ ผลการศึกษาไม่พบการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ ในขณะที่ในกลุ่มที่ใช้วัคซีนหลอกมีผู้ติดเชื้อ 6 รายใน 9 ราย[48]

Gao และคณะทำการทดสอบแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นโดยวัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) ของบริษัทซิโนฟาร์ม (BBIBP) และ Zhifei ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) ซึ่งเพาะเลี้ยงจากตัวอย่างที่เก็บจากกับตันสายการบินแอฟริกาใต้ อายุ 55 ปี พบว่าประสิทธิภาพในการ neutralization ลดลง 1.6 เท่า คณะวิจัยยังมั่นใจว่าวัคซีนซิโนฟาร์ม (BBIBP) และ ZF2001 ยังมีประสิทธิภาพพอในการป้องกันไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351)[49] ดังกราฟที่ 9





กราฟที่ 9 แสดงประสิทธิภาพในการ neutralization ของวัคซีนบริษัทซิโนฟาร์ม (BBIBP-CoV) และบริษัทซิโนแวค (CoronaVac) ที่ลดลงต่อสายพันธุ์เบตา (B.1.351) มากกว่าสายพันธุ์แอลฟา(B.1.1.7) (Guo และคณะ)[49]

วัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกา (ChAdOx1) เป็นวัคซีนที่ถูกใช้เป็นจำนวนมากในหลายประเทศ Gavin และคณะทำการทดสอบประสิทธิภาพในการ neutralization ของวัคซีนต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7) ภายหลังการได้รับวัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกา เข็มที่ 2 ไปแล้ว 14 วัน และ 28 วัน พบว่าประสิทธิภาพลดลง 2.5 เท่า ($p<0.0001$) และ 2.1 เท่า ($p<0.002$) ตามลำดับ คณะได้ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกันกับไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) Victoria strain พบว่าประสิทธิภาพในการ neutralization ลดลง 9 เท่า ($p<0.0001$) ผลการศึกษาทั้งสองชี้ให้เห็นว่าวัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) ลดลงมากกว่าไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7) หลายเท่า แต่อย่างไรก็ตาม การได้รับวัคซีนแอสตราเซเนกา 2 เข็มยังช่วยให้ผู้ติดเชื้อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) เกิดการติดเชื้อระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง[50] ลดโอกาสการเกิดการติดเชื้อรุนแรงหรือเสียชีวิตลงได้

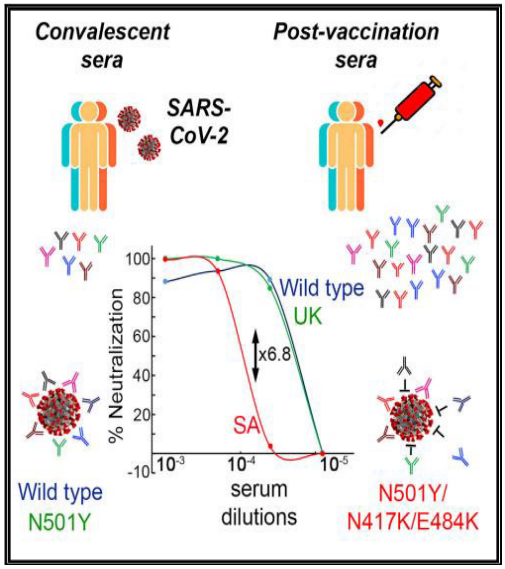
วัคซีนของบริษัทโนวาเวก (Novavax) “NVX-CoV2373” จากการทดลองเฟส 3 พบมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อจากสายพันธุ์ตั้งต้นร้อยละ 89.3 (95%CI:75.2-95.4) และต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (อังกฤษ) ร้อยละ 85.6 และประสิทธิภาพลดลงเหลือร้อยละ 49.4 ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (แอฟริกาใต้) จากประสิทธิภาพที่ลดลงมากในการป้องกันการติดเชื้อจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา ทำให้โอกาสเกิดการระบาดซ้ำ และการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตาในผู้เคยติดเชื้อก่อนหน้าเพิ่มสูงขึ้น[51]

วัคซีนเจนเสน (Janssen) ของบริษัทจอห์นสันแอนจอห์นสัน จากการทดลองเฟส 3 ซึ่งรวบรวมจากกลุ่มตัวอย่างทุกภูมิภาคของโลก ต่อสายพันธุ์ตั้งต้น และไวรัสกลายพันธุ์สาย

ใหม่ พบว่าประสิทธิภาพโดยรวมในการป้องกันการติดเชื้อปานกลางถึงรุนแรงอยู่ที่ร้อยละ 66 ถ้าจำแนกตามสายพันธุ์อเมริกา (แอลฟา) ลาตินอเมริกา (แกมมา) และแอฟริกาใต้ (เบตา) อยู่ที่ร้อยละ 72, 66 และ 57 ตามลำดับ[52]

ประสิทธิภาพที่ลดลงอย่างมากในการ neutralization ของแอนติเจน ทำให้ลดความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ของวัคซีนที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน จากไวรัสโควิดกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B1.351) จากการศึกษาของ Wibmer และคณะ พบว่าแอนติบอดีที่เกิดขึ้นภายหลังการหายจากการติดเชื้อโควิด-19 มีความสามารถในการ neutralization ลดลง 4 เท่า ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351) บ่งชี้ถึงโอกาสการติดเชื้อซ้ำจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา ในกลุ่มคนที่เคยติดเชื้อโควิด-19 แล้วเพิ่มสูงขึ้น[53]

แอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นโดยวัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ (BNT162b2) มีความสามารถในการ neutralization ไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ตั้งต้น (Wild-Type (WT) SARS-CoV-2) และไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7) ไม่แตกต่างกัน มีความสามารถในการ neutralization สูงกว่าแอนติบอดีของผู้เคยหายจากการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 (convalescent sera) แต่มีความสามารถในการ neutralization ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เบตา (B.1.351/แอฟริกาใต้(SA)) ลดลง 6.8 เท่า เนื่องจากพบการกลายพันธุ์ที่โปรตีนหนามตำแหน่ง N501Y และ E484K/K417N ทำให้การติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้น และหลบหนีการ neutralization ได้มากขึ้น[54] ดังกราฟที่ 10



กราฟที่ 10 แสดงประสิทธิภาพของวัคซีนบริษัทไฟเซอร์ (BNT162b2) เปรียบเทียบกับแอนติบอดีที่เกิดขึ้นภายหลังจากหายจากการติดเชื้อโควิด-19 ต่อไวรัสสายพันธุ์ตั้งต้น สายพันธุ์แอลฟาและสายพันธุ์เบตา (Alona และคณะ)[38]

Gavin R และคณะ พบว่าความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดี ที่เกิดจากการฉีดวัคซีนของบริษัทไฟเซอร์ ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7) และสายพันธุ์เบตา (B.1.351) ลดลง 3.9 เท่า และ7.6 เท่า ตามลำดับเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ตั้งต้น[55,56]

Vaccine	Type of vaccine	Gene	Sample No.	Type of virus	Control strain	Variant	Reduction fold (Control/variant)	Reference
Moderna Vaccine	RNA Vaccine	S	/	pseudovirus	D614G	K417-E48K-N501Y-D614G	2.7	Wu et al. [57]
						B.1.351	6.4	
Moderna Vaccine	RNA Vaccine	S	12	pseudovirus	WT	B.1.1.7	1.8	Wang et al. [54]
						B.1.351	8.6	
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	10			B.1.1.7	2	
						B.1.351	6.5	
Moderna Vaccine	RNA Vaccine	S	40	pseudovirus	D614G	B.1.1.7	2.11	Shen et al. [58]
NVX-CoV2373	Protein nanopaticle	S	28				2,25	
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	40	pseudovirus	WT	B.1.1.7	1.25	Muik et al. [59]
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	23	pseudovirus	WT	B.1.1.7	3,85	Collier et al.[60]
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	20	infectious cDNA Clone	WT	Mutant NS01Y	0.68	Xia R. et al.[61]
						Mutant 69/70 +N501Y+ D614G	0.71	
						Mutant E48K+N-S01Y+D614G	1,23	
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	5	infectious cDNA Clone	WT	E484K Mutation	3,4	Jangra et al. [62]
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	20	infectious cDNA Clone	N501	YS01	1,46	Shi et al. [63]
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	25	live virus	WT	B.1.1.7	3,3	Gavin R. et al.[55]
AstaZeneca-Oxford Vaccine	Adenovirus Vector Vaccine	S	25	live virus	WT	B.1.1.7	2,1-2,5	
Pfizer/bioNTech Vaccine	RNA Vaccine	S	25	live virus	WT	B.1.1.7	7.6	Gavin R. et al.[56]
AstaZeneca-Oxford Vaccine	Adenovirus Vector Vaccine	S	225	live virus	WT & D614G	B.1.1.7	9	
BBIBP vaccine	Inactive vaccine	full length	12	live virus	WT & D614G	B.1.1.7	1.6	Gao et al. [64]
Zhifei vaccine	Protein subunit vaccine	RBD	12	live virus	WT	B.1.1.7	1.6	

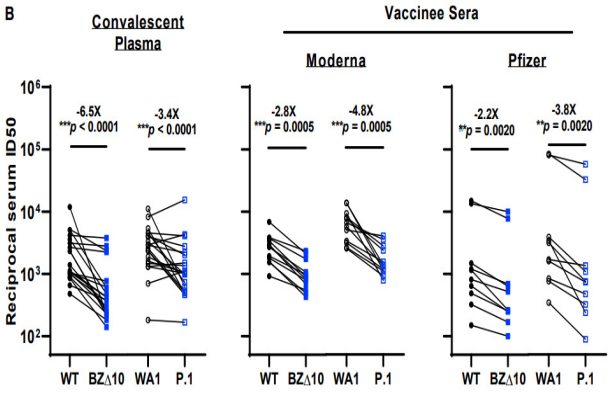
Annotation: S = Spike; RBD = receptor binding domain; WT = Wuhan reference strain; * No fold reduction in geometric mean titers(GMT) was mentioned in this study, although the results showed that N501Y did not mediate antibody escape.

ตารางที่ 4 แสดงความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นจากการฉีดวัคซีน (vaccine-elicited sera) บริษัทไฟเซอร์ บริษัทโมเดอร์นา บริษัทแอสตราเซเนกา บริษัทซิโนฟาร์ม (BBIBP) ต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา เบตา และตำแหน่งกลายพันธุ์สำคัญ (Lianlian และคณะ)[33]

ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา (lineage P.1)

จากการศึกษาผลในการป้องกันการติดเชื้อของวัคซีนบริษัทไฟเซอร์ และของบริษัทโมเดอร์นา มีประสิทธิภาพลดลงอย่างมากต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา จากข้อมูลอย่างไม่เป็นทางการในประสิทธิภาพของวัคซีนบริษัทซิโนเวค (Coronavac) ในประชาการที่ได้รับการชีดวัคซีน 1 เข็ม สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ร้อยละ 50 ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาของ 2 การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนบริษัทเอสตราเซนากา พบว่ายังมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อสายพันธุ์แกมมา[65] จากการทบทวนเบื้องต้นขององค์การอนามัยโลก (WHO) ที่อยู่พบข้อมูลมีค่อนข้างจำกัดบนเป้าหมายใหม่ที่ป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อรุ่นแรง แสดงให้เห็นว่าวัคซีนของบริษัทซิโนเวค (CoronaVac) และของบริษัท

ซิโนฟาร์ม (BBIBP-CorV) ยังคงมีประสิทธิภาพต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์แกมมา ความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นภูมิภายหลังการฉีดวัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกา และของบริษัทซิโนเวค ไม่ลดลงหรือลดลงเพียงเล็กน้อย ของบริษัทไฟเซอร์และของบริษัทโมเดอร์นาลดลงเล็กน้อยถึงปานกลาง ดังกราฟที่ 11

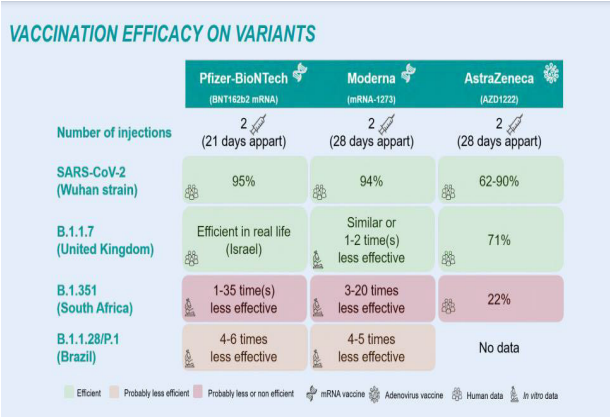


กราฟที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงการ neutralization ที่ ID50 ที่ได้จากพลาสมาของผู้หายจากการติดเชื้อโควิด-19 และที่ได้จากการถูกกระตุ้นด้วยวัคซีนของบริษัทโมเดอร์นา และของบริษัทไฟเซอร์ โดยใช้ Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Two-tailed p values .BZ10 (SARS-CoV-2 pseudovirus with all 10 mutations of P1 variant), WT or WA1 (wild-type), P1(gamma variant) (Pengfei และคณะ)[30]

ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลต้า (lineage B.1.617)

จากการทบทวนการศึกษาที่มีอยู่บนข้อมูลที่จำกัดถึงประสิทธิภาพของวัคซีนขององค์การอนามัยโลก (WHO) บนเป้าหมายใหม่ที่ป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อรุนแรง ชี้ให้เห็นว่าวัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกา และของบริษัทไฟเซอร์ยังมีประสิทธิภาพดีต่อไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา (Delta variant) ส่วนวัคซีนของบริษัทอื่นยังไม่มีข้อมูล เมื่อดูความสามารถในการ neutralization ของแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นโดยวัคซีนของบริษัทแอสตราเซเนกา พบว่าลดลงเล็กน้อย ของบริษัทไฟเซอร์และ Covaxin พบว่าลดลงปานกลาง ไม่มีข้อมูลวัคซีนของบริษัทอื่น

จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของวัคซีนที่ถูกพัฒนามาจากเชื้อสายพันธุ์เดี่ยวมีประสิทธิภาพที่ลดลงต่อเชื้อไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์ ที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ที่โปรตีนหนาม (spike protein) ผู้เชี่ยวชาญเชื่อมั่นว่าวัคซีนตัวใหม่ที่จะถูกพัฒนาขึ้นต้องมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อจากไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์ให้ครอบคลุมมากขึ้น



ตารางที่ 5 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของวัคซีนบริษัทไฟเซอร์ บริษัทมอเดอร์นา และบริษัทแอสตราเซเนกา กับไวรัสสายพันธุ์ตั้งต้น สายพันธุ์แอลฟา (B.1.1.7) สายพันธุ์เบตา (B.1.351) และสายพันธุ์แกมมา (P1) (Rozencwajg และคณะ)[66]

การรักษาโรคโควิด-19 (COVID-19 Treatment)

กลยุทธ์ที่สำคัญในการรักษาการติดโรคโควิด-19 (COVID-19) คือการป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้[67] วิธีการที่มีอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Repurposed drug for inhibiting SARS-CoV-2 entry
2. Antibody and protein based antiviral therapies, convalescent plasma
3. Peptides
4. Small-molecule compound

Repurposed drugs for inhibiting SARS-CoV-2 entry

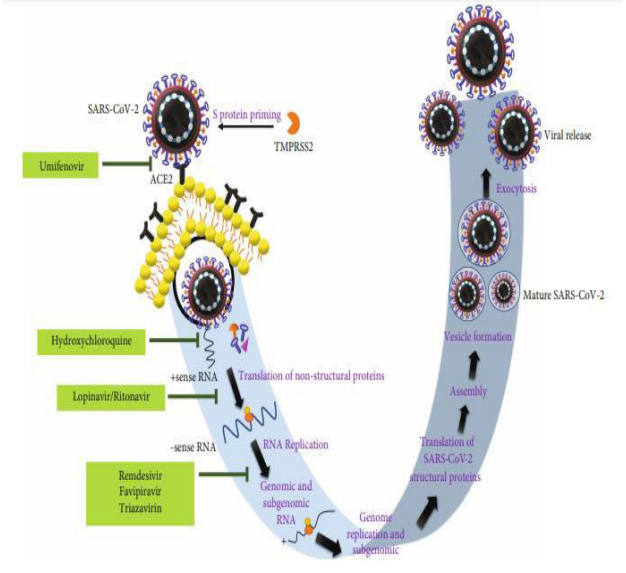
การใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันไม่ให้ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) เข้าเซลล์ เป็นวิธีการที่เร็วและมีประสิทธิภาพ ยาต้านไวรัสที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) มี 5 ชนิดคือ ribavirin, nafamostat, chloroquine, penciclovir, nitazoxanide แต่ยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาโรคโควิด-19 (COVID-19) ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ favipiravir (T-705) และ remdesivir (GS5734)

Ribavirin, penciclovir และ favipiravir เป็นยาในกลุ่ม nucleoside analogs ออกฤทธิ์โดยการขัดขวางการสังเคราะห์สารพันธุกรรม (interfering genome synthesis) ความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการทำงานของไวรัสร้อยละ 50 (EC50s) มีค่า 109.5 μM, 95.96 μM และ 61.88 μM ตามลำดับ Chloroquine และ remdesivir มีประสิทธิภาพในการต้านไวรัสโควิด-19 ได้ดี มีค่า EC50s ที่ 1.13 μM และ 0.77 μM ตามลำดับ[68]

Remdesivir แสดงผลการรักษาที่ดีจากการวิจัยทางคลีนิค แต่มีผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 60 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ค่าเอมไซม์ตับสูงขึ้น ท้องเสีย มีผื่นแดง ไตทำงานผิดปกติ ความดันต่ำ อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้แก่ การเกิดอวัยวะทำงานบกพร่องหลายระบบ (multiple organ dysfunction syndrome) เกิดภาวะช็อค และไตวาย[69]

Chloroquine ออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัสโดยการทำให้ค่าความเป็นกรดด่างของเยื่อหุ้มภายในเซลล์สูงขึ้น (raising endosomal pH) ซึ่งมีผลต่อการรวมตัวกัน (fusion) ของเยื่อหุ้มไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์ และขัดขวางการจับ receptor ของไวรัส (glycosylation)[72] สำหรับไวรัสโควิด-19 ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดี อีกทั้งมีรายงานการเกิดการเต้นของหัวใจผิดปกติ ชนิด ventricular arrhythmia จนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มากกว่า 600 ราย ทั่วโลก องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกายกเลิกการอนุมัติใช้ในกรณีฉุกเฉินของยา Chloroquine และ hydroxychloroquine ในการรักษาโรคโควิด-19 เนื่องจากพบอันตรกริยารุนแรงเมื่อใช้ร่วมกับยา remdesivir

Nafamostat เป็นยาออกฤทธิ์กว้างในการยับยั้งเอมไซด์สิรีน โปรติเอส (broad-spectrum serine protease inhibitor) ที่มีเป้าหมายอยู่ที่ TMPRSS2 มีประสิทธิภาพในการต้านไวรัสโควิด-19 มีค่า EC50s อยู่ที่ 22.5 μM ในห้องทดลอง ขณะที่ Nafamostat mesylate มีค่า EC50s อยู่ที่ 1.4nM ที่เซลล์ปอดของมนุษย์[71]



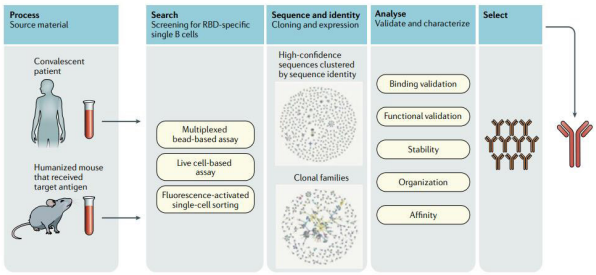
รูปที่ 18 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ ของ unifenovir, lopinavir, remdesivir, favipiravir, triazavirin และ hydroxychloroquine ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) (Narasimhac และคณะ)[72]

Drugs	Target	Description
Remdesivir	RNA-dependent RNA polymerase enzyme	Used in the treatment of individuals with mild-to-moderate COVID-19 [128, 129] Inhibit viral RNA synthesis It did not reduce mortality, the need for mechanical ventilation, or the duration of hospital stay
Tocilizumab	Interleukin-6 (IL-6)	Used in the treatment of severe cytokine release syndrome In COVID-19 patients, it reduces the use of mechanical ventilation and improves lung function [130, 131] More clinical validations are required [131]
Hydroxychloroquine	Target the binding of S protein to ACE2 receptor [132]	HCQ did not effectively prevent COVID-19 infections as it could not slow down the disease progression, pneumonia, acute respiratory distress, and death
Lopinavir/ritonavir	3CLpro-CoV protease cleaves polyproteins during viral replication and assembly	The combination is used in the treatment of mild, moderate, and severe COVID-19 infection by suppressing the viral load [128] More clinical validations are required
Favipiravir	RNA-dependent RNA polymerase enzyme	Inhibits viral RNA synthesis; more clinical validations are required
Triazavirin	RNA-dependent RNA polymerase enzyme	Inhibits viral RNA synthesis; more clinical validations are required
Umifenovir	Blocks the viral entry to the host	Showed no effect in reducing viral load in COVID-19 patients
Corticosteroids—dexamethasone	Proinflammatory genes coding cytokines, chemokines, cell adhesion molecules, inflammatory enzymes, and receptors [129, 133]	Recommended for patients with severe COVID-19; reduces lung inflammation, duration of mechanical ventilation, and mortality [134], but not recommended to the patients comorbid with diabetes due to the chances of mucormycosis (black fungus) growth

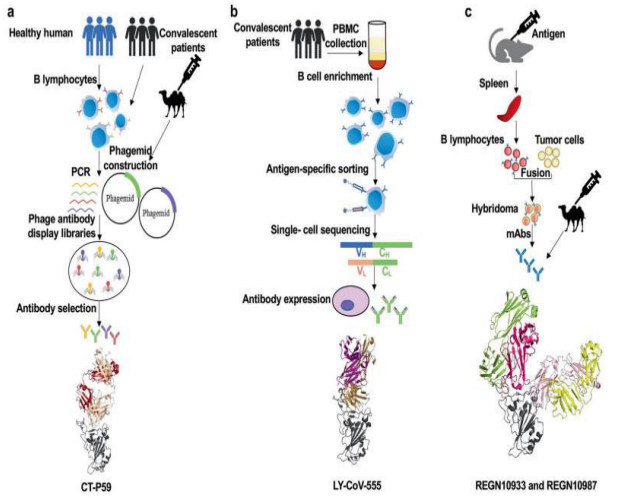
ตารางที่ 6 แสดงตำแหน่งออกฤทธิ์และข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) (Narasimhac และคณะ)[72]

Antibody and protein based antiviral therapies, convalescent plasma

แอนติบอดีสายพันธุ์เดี่ยว (Monoclonal antibodies (mAbs)) เป็น recombinant protein ที่ได้จาก B Cell ของผู้ที่หายจากการติดโรคโควิด-19 หรือจากสัตว์ที่ถูกกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยโปรตีนหนาม (S protein) ของไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) (ดังรูปที่ 29และ30) mAbs จะจับและ neutralize ไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ป้องกันไม่ให้ไวรัสโควิด-19 เข้าสู่เซลล์ได้ ประสิทธิภาพในการ neutralization ไวรัสโควิด-19 เทียม (SARS-CoV-2 pseudovirus) มีค่า IC50 ที่ 0.0038 μg/mL และที่ 0.4360 μg/mL สำหรับเชื้อไวรัสโควิด-19 แท้[73] จัดเป็นการสร้างภูมิคุ้มกันชนิด “Passive immunization” ในขณะที่วัคซีนถูกใช้เป็นวิธีหลักในการป้องกันการติดเชื้อ การให้ mAbs เป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้ในการรักษาผู้ที่ติดเชื้อโควิด-19 ระยะเริ่มแรกเพื่อลดอาการแสดง และลดความรุนแรงของการติดเชื้อ

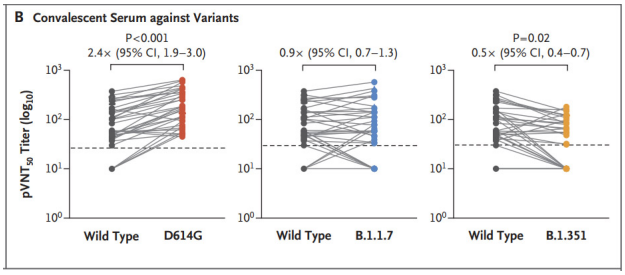


รูปที่ 19 แสดงกระบวนการผลิต single-domain antibodies (sdmAbs) จากพลาสมาของผู้หายจากการติดเชื้อโควิด-19 หรือจากสัตว์ที่ถูกกระตุ้นภูมิคุ้มกัน(Peter และคณะ)[4]



รูปที่ 20 แสดงการสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ด้วยวิธีการแตกต่างกัน 3 วิธี เพื่อให้ได้ Single domain monoclonal antibodies (sdmAbs): CT-P59, Ly-CoV-555, REGN 10933 และ REGN10978 (Zhang และคณะ)[2]

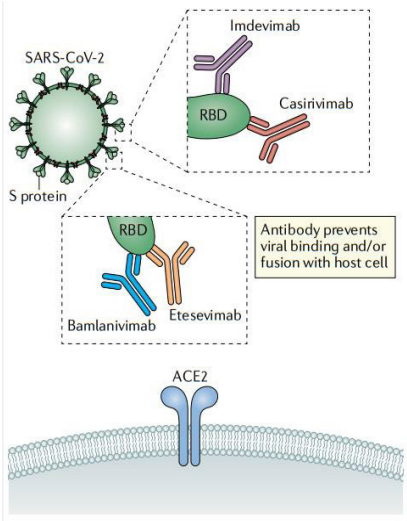
Convalescent plasma therapy เป็นการนำพลาสมาที่ได้จากผู้ที่หายจากการติดเชื้อโควิด-19 แล้วถ่ายให้แก่ผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่กำลังมีอาการแสดงอยู่ จัดเป็น “Passive immunization” การรักษาด้วยวิธีการถ่ายพลาสมานี้ถูกบันทึกการใช้มาตั้งแต่ยุคโบราณ สำหรับการแพทย์สมัยใหม่ถูกบันทึกไว้นานกว่า 125 ปี ในการรักษาโรคคอตีบ (diphtheria)[74] ถูกใช้ในช่วงระบาดของไข้หวัดใหญ่สเปน ในปี ค.ศ. 1918 ถูกใช้ในการระบาดของ SARS ในปี ค.ศ.2003 ถูกใช้ในการระบาดของไข้หวัดนก (H1N1) ในปี ค.ศ.2009 และถูกใช้ในการติดเชื้อ Ebola ในทวีปแอฟริกา ในปี ค.ศ.2015 การถ่ายพลาสมารักษาในระยะแรกเริ่มของการติดเชื้อ ประสิทธิภาพในการรักษาดี (ดังกราฟที่ 12) Zeng และคณะ รายงานว่าการรักษาด้วยวิธีการถ่ายพลาสมาในระยะที่การติดเชื้อรุนแรงมากแล้ว ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิต[75]



กราฟที่ 12 แสดงประสิทธิภาพของพลาสมาของผู้หายจากการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 กับสายพันธุ์ตั้งต้น สายพันธุ์แอลฟา และสายพันธุ์เบตา (Guo และคณะ)[49]

แอนติบอดีต้านเชื้อไวรัสโควิด-19 จากสายพันธุ์เดี่ยว (Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody) 3 สูตร ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA Emergency Use Authorization (EUA) for the treatment of COVID-19) และองค์การอนามัยโลก (WHO)

1. Bamlanivimab plus Etesevimab
2. Casirivimab plus Imdevimab
3. Sotrovimab



รูปที่ 21 แสดงกลไกการทำงานของ Monoclonal Antibodies (mAbs) สูตรผสมระหว่าง Bamlanivimabและ Etesevimab, Casirivimab และ Imdevimab (Peter และคณะ)[4]

แนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคโควิด-19 ด้วย mAbs ภายใต้การอนุมัติให้ใช้ในภาวะฉุกเฉิน[76] (The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on the Emergency Use Authorizations of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19) **ข้ออนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน (Emergency Use Authorization (EUA))**

องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) อนุมัติให้ใช้ยา Anti-SARS-CoV-2 mAbs ซึ่งเป็นยาที่ยังไม่ผ่านการรับรอง (unapproved) ให้ใช้ในการรักษาได้ในภาวะฉุกเฉินสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปีที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ที่มีความเสี่ยงสูงที่การดำเนินโรคมีโอกาสพัฒนาสู่ขั้นรุนแรง ผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่การดำเนินโรคมีโอกาสพัฒนาสู่ขั้นรุนแรงได้แก่

ผู้สูงอายุ มากกว่า 65 ปี (Alla)

คนอ้วน BMI >30 kg/m2 ในกรณีเด็กอายุระหว่าง

12-17 ปี ที่มี BMI > 85 percentile (AIIa)

ผู้ป่วยเบาหวาน (AIIa)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจ เช่น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด ผู้ป่วยความดัน (AIIa)

ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง ผู้ป่วยหอบหืดปานกลางและรุนแรง interstitial lung disease, cystic fibrosis และ pulmonary hypertension (AIIa)

ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (AIII)

คนอ้วน BMI 25-30 (BIII)

ผู้หญิงมีครรภ์ (BIII)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (BIII)

ผู้ป่วยโรค Sickle cell disease (BII)

ผู้ป่วยพิการทางสมอง (BIII)

ผู้ป่วยที่ต้องพึ่งพาเครื่องมือทางการแพทย์ (medical-related tecnological dependence) เช่น ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจที่หลอดลม (tracheostomy tube) ผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยเปิดลำไส้หน้าท้อง (gastrostomy) (BIII)

ระดับการแนะนำ A หนักแน่น (strong)

B ปานกลาง (moderate)

C ทางเลือก (optional)

ระดับความเชื่อมั่นเชิงประจักษ์

I จากการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized trial) ที่ไม่มีข้อจำกัดสำคัญ อย่างน้อย 1 งานวิจัย

IIa จากการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized trial) ที่มีข้อจำกัดสำคัญ

IIb จากการสังเกตหรือการศึกษาที่ไม่ได้สุ่ม (nonrandomized trial: None RCT)

III ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

การจำแนกผู้ป่วยตามกลุ่มเสี่ยง

AIIa ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงจากการศึกษาทางคลินิก

AIII ผู้ป่วยภูมิค้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิ

BIII ผู้ป่วยที่มีโรคหรือภาวะเสี่ยงแต่ข้อมูลจากการศึกษายังจำกัด

ข้อจำกัดในการอนุมัติให้ใช้ (Limitations of Authorized Use)

1.ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยต่อไปนี้

ผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อโควิด-19

ผู้ป่วยที่ได้รับออกซิเจนเนื่องจากการติดเชื้อโควิด-19

ผู้ป่วยที่มีความต้องการออกซิเจนเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการติดเชื้อโควิด หรือผู้ที่มีโรคประจำตัวที่ต้องใช้ออกซิเจนอย่างต่อเนื่องอยู่ก่อน

Emergency use authorization (EUA) of Bamlanivimab plus Etesevimab

วิธีการบริหารยาผสมยา Bamlanivimab กับ Etesevimab

ผสมยา Bamlanivimab 700 มิลลิกรัม(20มิลลิลิตร) กับ Etesevimab 1,400 มิลิกรัม (40 มิลลิลิตร) เข้าด้วยกัน แล้วเจือจางโดยน้ำเกลือ (0.9%NSS) 100 มิลลิลิตร ผสมเบาๆ โดยการกลิ่งน้ำเกลือไป-มา ห้ามเขย่า ประมาณ 10 ครั้งเพื่อไม่ให้เกิดฟองอากาศ แล้วฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ (infusion pump หรือ gravity) ภายหลังได้รับการวินิจฉัยติดโรคโควิด-19 ให้เร็วที่สุดที่เป็นไปได้ แต่ไม่เกิน10 วันภายหลังมีอาการแสดง เพียง 1 ครั้ง (dose)

Emergency use authorization (EUA) of Sotrovimab

Sotrovimab เป็นแอนติบอดีจากสายพันธุ์เดี่ยวต้านเชื้อ SARS-CoV-2 ที่มีความเจาะจงสูงในการ conserved epitope ที่ receptor binding domain (RBD) บนโปรตีนหมาม ของเชื้อ SARS-CoV-2 การ epitope นี้ไม่ทับซ้อนกับตำแหน่งกลายพันธุ์ที่ใช้ในการระบุอัตลักษณ์ของไวรัสที่กำลังระบาดอยู่และอยู่ในความสนใจ จนถึงปัจจุบัน Sotrovimab ยังคงมีประสิทธิภาพในการ neutralization กับไวรัสโควิด-19 กลายพันธุ์สายพันธุ์แอลฟา(B.1.1.7) สายพันธ์เบตา (B.1.351) สายพันธ์แกมมา (P1) สายพันธ์เอปสิลอน (B.1.427/429) สายพันธ์โลตา (B.1.526) มีผลในการลดโอกาสในการต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล ร้อยละ 6 และลดระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลตลอดจนลดโอกาสเจ็บป่วยรุนแรงจนเสียชีวิตร้อยละ 85

วิธีการบริหารยา Sotrovimab

ขนาดยา Sotrovimab 500 มิลลิกรัม (8 มิลลิลิตร) เจือจางในน้ำเกลือ (0.9% NSS) 100 มิลลิลิตร ผสมเบาๆ โดยการกลิ้งน้ำเกลือไปมา ประมาณ 3-5 ครั้งเพื่อไม่ให้เกิดฟองอากาศ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ นานกว่า 30 นาที ภายหลังได้รับการวินิจฉัยติดโรคโควิด-19 และไม่เกิน 10 วันภายหลังมีอาการแสดง เพียง 1 ครั้ง (dose)

Peptide-based antiviral therapies

กำลังอยู่ในระหว่างพัฒนา ระดับ pre-clinic ปัจจุบันมี 5 กลุ่ม คือ

1.Peptides targeting RBD. การจับเกาะระหว่าง receptor binding domain(RBD) ของไวรัสโควิด (SARS-CoV-2) และ ACE2 receptor ของเซลล์มนุษย์ เป็นขั้นตอนสำคัญที่ไวรัสจะเข้าเซลล์และนำไปสู่การติดเชื้อในที่สุด การขัดขวางการจับเกาะระหว่าง RBD ของไวรัสและ ACE2 ของเซลล์ จึงเป็นกุญแจสำคัญของการผลิตยาต้านไวรัสโควิด

2. Peptides Targeting HR1

3. Small molecule compound based antiviral therapies

4. TMPRSS2

5. Cathepsin B/L inhibitors

เราจะป้องกันการเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ในอนาคตได้อย่างไร

การแพร่ระบาดของไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญนำไปสู่การกลายพันธุ์ เราควรทำทุกวิธีทางเพื่อหยุดยั้งการแพร่ระบาดของไวรัส เพื่อป้องกันการเกิดการกลายพันธุ์ ซึ่งเป็นเหตุสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนที่มีอยู่ลดลง กุญแจสำคัญอยู่ที่การหยุดการแพร่เชื้อ (stop the spreading) โดยการล้างมือบ่อยๆ การสวมหน้ากากอนามัย เว้นระยะห่างระหว่างบุคคล หลีกเลี่ยงสถานที่ปิด อากาศถ่ายเทไม่สะดวก หรือสถานที่ๆ มีผู้คนคับคั่ง เร่งพัฒนาวัคซีนตัวใหม่ให้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อให้ครอบคลุมไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ให้เร็วที่สุด และฉีดวัคซีนให้ครอบคลุมประชากรให้ได้มากที่สุด โดยให้ลำดับความสำคัญให้กับกลุ่มเสี่ยงสูงก่อน โดยคาดหวังว่าเมื่อประชากรได้รับวัคซีนเพิ่มมากขึ้น การระบาดจะลดลง การเกิดการกลายพันธุ์จะลดลง ในขณะเดียวกันนักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าวัคซีนก็มีส่วนในการทำให้เกิดวิวัฒนาการของไวรัส นำไปสู่ไวรัสกลายพันธุ์สายใหม่ที่มีความสามารถในการหลบเลี่ยงการกำจัดจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย

เราควรจะกังวลกับไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ใหม่อย่างไร

ไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์ใหม่ มีความสามารถในการหลบการกำจัด (neutralization) ของภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ดีขึ้น มีความสามารถในการแพร่ระบาดได้ไวขึ้น ทำให้พบผู้ติดเชื้อได้มากขึ้น ไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์ใหม่สามารถทำให้ผู้ที่เคยหายจากการติดเชื้อโควิด-19 แล้วเกิดการติดเชื้อซ้ำได้ แต่การติดเชื้อซ้ำในคนที่เคยติดเชื้อแล้ว หรือคนที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนครบแล้วจะมีความรุนแรงน้อยกว่ามากเมื่อเทียบกับการระบาดเริ่มแรกหรือผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีน

ทำไมมีความสำคัญในการฉีดวัคซีนในปัจจุบันที่เกิดไวรัสกลายพันธุ์สายพันธ์ใหม่

วัคซีนเป็นเครื่องมือที่สำคัญที่สุดในการใช้ป้องกันโรคระบาดโควิด-19 เป็นที่ยอมรับในระบบสาธารณสุขว่าวัคซีนยังมีประโยชน์ในการลดความรุนแรงของการติดเชื้อและลดการสูญเสียชีวิต เป็นเครื่องมือเดียวที่เรามีอยู่ในขณะนี้ เราต้องไม่เลิกความมุ่งมั่นในการฉีดวัคซีนเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) แม้นว่าจะเกิดไวรัสกลายพันธุ์สายพันธุ์ใหม่ที่มีความสามารถในการหลบหลีกระบบการกำจัด (neutralization) ของแอนติบอดี ทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลง วัคซีนต้องถูกพัฒนาให้ป้องกันการติดเชื้อจากไวรัสกลายพันธุ์ให้ได้ พวกเราทุกคนจะปลอดภัยถ้าคนแต่ละคนปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ahlam C, Cedric H, Evelyne S. Anti-SARS-CoV-2 Vaccines and Monoclonal Antibodies Facing Viral Variants. Viruses 2021; 13: 1171. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8234553/pdf/viruses-13-01171.pdf. DOI:10.3390/v13061171.
2. Qianqian Z, Rong X, Shanshan H, Yunjiao Z, Shibo J, Qiao W, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-C0V-2 and host cells and interventional therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021;.6: 233. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8193598/pdf/41392_2021_Article_653.pdf. DOI: 10.1038/s41392-021-00653-w
3. Weilin Z, Wei W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021; 6: 226. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8187888/pdf/41392_2021_Article_644.pdf. doi:10.1038/s41392-021-00644-x
4 Peter CT, Andrew CA, Matthew MH, Inmaculada de la T, Kevin W, Robert LG. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 .Nature Reviews Immunology.2021. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8054133/pdf/41577_2021_Article_542.pdf. DOI:10.1038/s41577-021-00542-x.
5. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 660-94.

6. Julu B, Joy G, Sarah RS, Lindsey BE, Suxiang T, Ying T, et al. Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: an autopsy case series. The journal of infectious diseases 2021. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC7928839/pdf/jiab039.pdf doi:10.1093/infdis/jiab039
7. Arturo C, Jeffrey PH, Michael JJ, Lilse-anne P. SARS-CoV-2 variants and convalescent fallacies and opportunities. J Clin Invest 2021; 131(7): e148832. Available from: https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/148000/148832/cache/148832.2-20210317170815-covered-e0fd-13ba177f913fd3156f593ead4cfd.pdf. DOI:10.1172/JCI148832
8. Gudbjartsson DF. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med 2020; 382(24): 2302-15.
9. Jonathan LG, Njira L, Adam SL, Anna SL. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. JCI Insight 2021; 6(9): e149187. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8262277/pdf/jciinsight-6-149187.pdf. DOI:10.1172/jci.insight.149187
10. Sarah AC, Lars EC, Junhua P, Adrian C, Lindsay GA, Jonathan A, et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. Cell 2021; 184: 2605-17. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC7962548/pdf/main.pdf. DOI:10.1016/j.cell.2021.03.027
11. Martin MA, Vanlnsberghe D, Koelle K. Insights from SARS-CoV-2 sequences. Science 2021; 371: 466-7.
12. Michelle Roberts. What are the India, Brazil, South Africa and UK variants ? BBC NEWS, June 6,2021 What are the India, Brazil, South Africa and UK variants?. BBC News
13. Weilin Z, Wei W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021; 6: 226. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8187888/pdf/41392_2021_Article_644.pdf. DOI:10.1038/s41392-021-00644x
14. SARS-CoV-2 Variant Classification and Definitions. July 13, 2021. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html
15. Dinah VP. Editorialed World Health Organization (WHO) Terminology for Variants of Concern and Variants of Interest of SARS-CoV-2. Med Sci Monit 2021; 27: e933622. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8230247/pdf/medscimonit-27-e933622.pdf doi:10.12659/MSM.933622
16. Wikipedia. Variants of SARS-CoV-2 July 8, 2021; Variants of SARS-CoV-2 - Wikipedia.html
17. “Tracking SARS-CoV-2 variants”. who.int. World Health Organization. Available from: https://www.who.int/eng/activities/tracking.SARS-CoV-2 variants/ 13 August 2021
18. “SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions”. CDC.gov. Centers for Disease Control and Prevention. Updated frequently.
19. “PHE investigating a novel strain of COVID-19”. Public Health England (PHE). 14 December 2020.
20. “New evidence on VUI-202012/01 and review of the public health risk assessment”. Knowledge Hub. 15 December 2020
21. PANGO lineages Lineage B.1.1.7 cov-lineages.org, accessed 15 May 2021
22. “South Africa announces a new coronavirus variant”. The New York Times. 18 December 2020. Retrieved 20 December 2020
23. Abdool Karim, Salim S. (19 December 2020). “The 2nd Covid-19 wave in South Africa:Transmissibility & a 501.V2 variant, 11th slide”. www.scribd.com.

24. ”Statement of the WHO Working Group on COVID-19 Animal Models (WHO-COM) about the UK and South African SARS-CoV-2 new variants” (PDF). World Health Organization. 22 December 2020. Retrieved 23 December 2020
25. “Japan finds new coronavirus variant in travelers from Brazil”. Japan Today. Japan. 11 January 2021. Retrieved 14 January 2021
26. ”Living Evidence – SARS-CoV-2 variants”. Agency for Clinical Innovation. nsw.gov.au. Ministry of Health (New South Wales) Last updated 16 August 2021
27. Nascimento V, Souza V (25 February 2021). “COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1”. Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-275494/v1. Retrieved 2 March 2021
28. Andreoni M, Londoño E, Casado L (3 March 2021). “Brazil’s Covid Crisis Is a Warning to the Whole World, Scientists Say – Brazil is seeing a record number of deaths, and the spread of a more contagious coronavirus variant that may cause reinfection”. The New York Times. Retrieved 3 March 2021
29. Zimmer C (1 March 2021). “Virus Variant in Brazil Infected Many Who Had Already Recovered From Covid-19 – The first detailed studies of the so-called P.1 variant show how it devastated a Brazilian city. Now scientists want to know what it will do elsewhere”. The New York Times. Retrieved 3 March 2021
30. Pengfei W, Ryan GC, Manoj SN, Jian Y, Gabriele C, Lihong L et.al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. Cell host & Microbe 2021:29:747-5.1 Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8053237/pdf/main.pdf. doi:10.1016/j.chom.2021.04.007
31. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, technical briefing 14 (PDF) (Briefing). Public Health England. 3 June 2021. GOV-8530. Retrieved 26 June 2021
32. Schraer, Rachel (4 June 2021). “’Nepal variant’: What’s the mutation stopping green list trips to Portugal?”. BBC News. Retrieved 18 June2021
33. Lianlian B, Fan Gao, Jialu Z, Qian H, et al. Effects of SARS-CoV-2 variant on vaccine efficacy and response strategies. Expert Review of Vaccines. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8054487/pdf/IERV_0_1903879.pdf. DOI:10.1080/14760584.2021.1903879.
34. Centers for Disease Control and prevention SARS-CoV-2 Variant classifications and definitions August 17, 2021. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html
35. BBC News, Soutik Biswas, 25 March 2021, A new “double mutant” variation of the coronavirus has been detected from samples collected in india. Available from: https://www.bbc.com/news/world-asia-india-56517495
36. Hin HG, Alan T, Benoit M, Kristin CG. Structural Modeling of the SARS-CoV—2 Spike/human ACE2 Complex Interface can Identify High-Affinity Variants Associated with Increased Transmissibility. Jmb 433(2021)167051. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8118711/pdf/main.pdf. https://Doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167051
37. Ruoke W, Qi Z, Jiwan G, Wenin R, Rui Z, Jun Lan, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. Immunity 2021; 54: 1611-21. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8185182/pdf/main.pdf. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.003

38. Alona K, Yara K, Olga V, Ayelet KN, Liora BC, Ran T, et al. SARS-CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or post-vaccination sera. Cell Host & Microbe 2021; 29: 522-8. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC7980135/pdf https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.008
39. David H, Stefan F, Mark J, Adam JK, et al. The potential for vaccination-induced herd immunity against the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant. Euro Surveill. May 2021; 26 (20). Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8138959/pdf/eurosurv-26-20-1.pdf https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.20.2100428
40. Mahase E (March 2021). "Covid-19: Where are we on vaccines and variants?". BMJ. 372: n597. doi:10.1136/bmj.n597. PMID 33653708. S2CID 232093175
41. Office of the Commissioner (23 February 2021). "Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Policies to Guide Medical Product Developers Addressing Virus Variants". U.S. Food and Drug Administration (FDA). Retrieved 7 March 2021
42. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus BJ, Bibi S, et al. (February 2021). "Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7)". SSRN 3779160
43. Mahase E (February 2021). "Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant". BMJ. 372: n296. doi:10.1136/bmj.n296. PMID 33526412. S2CID 231730012
44. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial" (Press release). Johnson & Johnson. 29 January 2021. Retrieved 29 January 2021
45. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. (February 2021). "Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum – Preliminary Report". The New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmc2102017. PMID 33596352
46. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. (March 2021). "Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7". Nature. 593 (7857): 130–35. Bibcode:2021Natur.593..130W. doi:10.1038/s41586-021-03398-2. PMID 33684923
47. Hoffmann M, Arora P, Gross R, Seidel A, Hoernich BF, Hahn AS, et al. (March 2021). "1 SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies". Cell. 184 (9): 2384–2393.e12. doi:10.1016/j.cell.2021.03.036. PMC 7980144. PMID 33794143
48. Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study". Pfizer (Press release). 1 April 2021. Retrieved 2 April 2021
49. Guo-Lin W, Zhuang-Ye W, Li-Jun, Qing-Chuan M, et al. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. N Engl J Med. 2021. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8063885/pdf/NEJMc2103022.pdf
50. Oxford University. ChAdOx1 nCoV-19 provides minimal protection against mild-moderate COVID-19 infection from B.1.351 corona virus variant in young south African adults. 2021 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://www.research.ox.ac.uk/Article/2021-02-07-chadox1-ncov-19-minimal-protection-against-mind-covid-19-from-b-1-351-variant-in-young-sa-adults.pdf
51. Novavax. Novavax COVID-19 vaccine demonstrates 89.3% efficacy in UK Phase 3 trial 2021 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3 pdf

52. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson announces single-shot Janssen COVID-19 vaccine candidate met primary endpoints in interim analysis of its Phase 3 ENSEMBLE trial 2021 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial pdf
53. Wibmer CK, Ayres F, Hermanas T. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nat Med. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.18.427166
54. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. bioRxiv.2021 DOI:10.1101/2021.01.25.428137
55. Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell. 2021. DOI:10.1016/j.cell.2021.02.033
56. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera. Cell.2021 DOI:10.1016/j.cell.2021.02.037
57. Wu K, Werner AP, Moliva JL. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.25.427948
58. Shen X, Tang H, Mcdanal C, et al SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. Social Science Electronic Publishing; 2021. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777473
59. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science. 2021; 371(6534): eabg6105
60. Coeira DA, Marco AD, Ferreira IATM. Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 spike variant on neutralization potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. medRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.19.21249840
61. Xie X, Liu Y, Liu J. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01270-4
62. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. medRxiv. 2021. DOI:10.1101/2021.01.26.21250543
63. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.07.425740
64. Huang B, Dai L, Wang H. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.02.01.429069.
65. Exclusive: Oxford study indicates AstraZeneca effective against Brazil variant, source says". Reuters. Rio de Janeiro. 8 March 2021. Retrieved 9 March 2021
66. Rozencwajg S, Blet A, Lamer A, Boisson M, Clavier T, Abou-Arabon O. SARS-CoV-2 vaccination efficacy on hospitalization and variants. Anaesth Crit Care Pain Med 2021; 40. Available from: https://ourworldindata.org.Accessed
67. Weilin Z, Wei W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021; 6: 226. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8187888/pdf/41392_2021_Article_644.pdf. DOI:10.1038/s41392-021-00644x.

68. Wang M. Remdesivir and chioroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-71.
69. Grein J. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N. Engl.J. Med. 2021; 382: 2327-36.
70. Vincent M. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005; 2: 69.
71. Hoffmann M. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. Antimicrob. Agents Chemother 2020; 64: e00754-20.
72. Narasimha MB, SubbaRao VT, Medha K, Surya PS, et al. The Current Status and Challenges in the Development of Vaccines and Drugs againt Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2. BioMed Research International 2021. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.cuml1.md.chula.ac.th/pmc/articles/PMC8168478/pdf/BMRI2021-8160860.pdf DOI: 10.1155/2021/8160860
73. Chi X. Humanized single domain antibodies neutralize SARS-CoV-2 by targeting spike receptor binding. Nat Commun 2020; 11: 4528.
74. Liewelyn MB, Hawkins RE, Russell SJ. Discovery of antibodies. BMJ 1992; 305: 1269-72.
75. Zeng Q. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. J. Infect. Dis. 2020;.222: 38-43.
76. National institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. [cited 2021 July 29]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies-eua/.