



ผลของยาฟาวิพิราเวียร์ต่อค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสง จังหวัดอุดรธานี

จุฑามาส บุญกว้าง ภ.ม. (การจัดการเภสัชกรรม)*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาระดับค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลหนองแสง ระหว่างเดือนเมษายน – สิงหาคม 2564 อายุ 18 ปีขึ้นไป มีผลพบเชื้อ SAR-CoV-2 โดยวิธี RT-PCR ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ และมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าการทำงานของตับก่อนได้รับยาและวันที่ 4 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ จำนวน 58 คน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ที่มีค่า alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) และ total bilirubin อยู่ในระดับน้อยกว่าหรือเท่ากับ upper limit of normal (ULN) คิดเป็นร้อยละ 63.79, ร้อยละ 93.10 และร้อยละ 98.28 ตามลำดับ และไม่พบค่า ALP และ total bilirubin ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของ ULN และไม่พบค่า ALT ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าของ ULN

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยหลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับอยู่ในช่วงปกติ ไม่พบการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา

คำสำคัญ: โควิด-19, ยาฟาวิพิราเวียร์, ค่าการทำงานของตับ

*ฝ่ายเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลหนองแสง จังหวัดอุดรธานี



**The effect of Favipiravir on Liver Function Tests of COVID-19 patients in Nongsaeng Hospital,
Udonthani Province.**

Juthamas Boonkwang M.Pharm. (Pharmacy Management)*

Abstract

Objective: This retrospective descriptive study aimed to determine the level of liver function test after COVID-19 patients who received treatment with favipiravir.

Method: The study population consisted of 58 COVID-19 patients in Nongsaeng Hospital between April – August 2021 who receiving favipiravir treatment, adults (at least 18 years), SARs-CoV-2 RT PCR positive and liver function test before and after at day 4 treatment with favipiravir. Data were analysed using descriptive statistics.

Result: The results showed COVID-19 patients who received favipiravir treatment that ALT \leq ULN 63.79%, ALP \leq ULN 93.10% and total bilirubin \leq ULN 98.28%. There were not patients who received favipiravir treatment that ALP and total bilirubin \geq 2ULN and ALT \geq 4ULN.

Conclusion: This study showed most patients who received favipiravir treatment had normal liver function test, no drug induced liver injury.

Keywords: COVID-19, favipiravir, liver function tests

*Pharmaceutical and Consumer Protection Section, Nongsaeng Hospital, Udonthani Province



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคติดเชื้อโคโรนา 2019 เป็นโรคอุบัติใหม่ที่มีความรุนแรงพบครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีนองค์การอนามัยโลกได้กำหนดชื่อเรียกอย่างเป็นทางการว่า COVID-19 เกิดจากไวรัส Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SAR-CoV-2) เป็นสาเหตุให้เกิดปอดอักเสบ มีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงอาการรุนแรง การแพร่กระจายเชื้อผ่านทางละอองฝอยของสารคัดหลั่ง น้ำมูก น้ำลาย⁽¹⁾ COVID-19 มีการระบาดไปทั่วโลกอย่างรวดเร็ว ทำให้มีผู้ติดเชื้อและมีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมาก โรคโควิด-19 ถือเป็นโรคติดต่ออันตรายตามพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558⁽²⁻³⁾ ในรอบการระบาดระลอก เมษายน 2564 การระบาดมีความรุนแรงมากขึ้นมีผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตในประเทศไทยเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ซึ่งแนวทางการรักษาโดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษายังมีข้อมูลจำกัดมีการนำยาหลายชนิดมาใช้ในการรักษาโรคโควิด-19 เช่น chloroquine, hydroxychloroquine, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir และ remdesivir⁽⁴⁻⁵⁾ เป็นต้น

ยาฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) เป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA dependent RNA polymerase (RdRp) ของเชื้อไวรัส SAR-CoV-2 ส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษา COVID-19 จึงมีหลายประเทศที่นำไปใช้⁽⁶⁾ รวมถึงประเทศไทยได้มีการบรรจุยาฟาวิพิราเวียร์เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่เป็นทางเลือกแรกของการรักษา⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ยาฟาวิพิราเวียร์ยังมีข้อมูลจำกัดทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจึงจำเป็นต้องให้ความสำคัญในการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ขององค์การอนามัยโลก⁽⁸⁾ พบว่ามีการรายงานระดับเอนไซม์ของตับสูงขึ้น ร้อยละ 23.66 (22/93) ความเป็นพิษต่อตับ ร้อยละ 4.30 (4/93) และการทำงานของตับบกพร่อง ร้อยละ 1.07 (1/93) และจากการทบทวนในเรื่องผลข้างเคียงเกี่ยวกับตับที่เกิดจากการรักษาโรค

โควิด-19⁽⁹⁾ ซึ่งพบว่ามียาหลายชนิดที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ตับได้บ่อยพอสมควร โดยยาฟาวิพิราเวียร์ พบภาวะตับอักเสบได้ ร้อยละ 6-11 (ความรุนแรงน้อย) และมีหลายการศึกษาที่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับจากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ เช่น ทำให้ค่า ALT เพิ่มขึ้น โดยพบได้มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 1 และค่า ALP และ bilirubin เพิ่มขึ้น พบน้อยกว่า ร้อยละ 0.5⁽¹⁰⁾ ซึ่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่พบว่าเป็นการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับแบบชั่วคราว⁽¹⁰⁻¹²⁾ นอกจากนี้ยังมีการรายงานกรณีผู้ป่วยสงสัยการบาดเจ็บที่ตับชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดีเนื่องจากยาฟาวิพิราเวียร์⁽¹³⁾ อีกด้วย

การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา (Drug-Induced Liver Injury: DILI) หมายถึง การที่ตับบาดเจ็บจากยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร เภสัชภัณฑ์ช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับหน้าที่ของตับ (liver function test)⁽¹⁴⁾ โดยเกณฑ์ของการเกิด DILI คือ การเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่าเท่ากับ 5 เท่าของ upper limit of normal (ULN) หรือ การเพิ่มขึ้นของ ALP มากกว่าเท่ากับ 2 เท่าของ ULN หรือ ALT มากกว่าเท่ากับ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ Total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ในรอบการระบาดระลอก เมษายน 2564 เป็นต้นมา มีผู้ป่วยโควิด-19 ที่มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหนองแสง จำนวนมากกว่า 200 ราย ในขณะที่ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฟาวิพิราเวียร์ยังมีอยู่อย่างจำกัด ผู้วิจัยจึงได้สนใจศึกษาผลของยาฟาวิพิราเวียร์ต่อค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสง จังหวัดอุดรธานี

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาระดับค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสง หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์

นิยามศัพท์

ค่าการทำงานของตับ หมายถึง ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับหน้าที่ของตับ (liver function test) ที่ช่วยในการวินิจฉัยการเกิดการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา (Drug-Induced Liver Injury: DILI) ได้แก่ ค่าเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) และ total bilirubin โดยเกณฑ์การเกิด DILI ในปัจจุบันคือ 1) การเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่าเท่ากับ 5 เท่าของ ULN หรือ 2) การเพิ่มขึ้นของ ALP มากกว่าเท่ากับ 2 เท่าของ ULN หรือ 3) ALT มากกว่าเท่ากับ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ Total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN⁽¹⁴⁾ โดยค่า ULN ในการศึกษา มีดังนี้ ค่า ULN ของ ALT คือ 35 U/L, ค่า ULN ของ ALP คือ 128 U/L และค่า ULN ของ total bilirubin คือ 1.2 mg/dL

ผู้ป่วยโควิด-19 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจพบเชื้อ SAR-CoV-2 โดยวิธี RT-PCR

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบวิธีวิจัยเป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) กลุ่มประชากรคือ ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มารับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ในโรงพยาบาลหนองแสง อำเภอหนองแสง จังหวัดอุดรธานี ระหว่างเดือนเมษายน – สิงหาคม 2564 จำนวน 134 คน โดยคำนวณขนาดตัวอย่างได้จากการประมาณค่าสัดส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่พบระดับค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น ร้อยละ 23⁽⁶⁾ ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และยอมให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ ร้อยละ 5 จำนวน 90 คน มีเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมีผลพบเชื้อ SAR-CoV-2 โดยวิธี RT-PCR ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหนองแสง มีอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ และมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าการทำงานของตับ (liver function test: LFT) ก่อนได้รับยาและวันที่ 4 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ซึ่งเมื่อดำเนินการเก็บรวบรวม

ข้อมูลตามเกณฑ์คัดเข้าทุกรายในช่วงเวลาที่กำหนดได้กลุ่มตัวอย่างที่นำมาใช้ทำการศึกษาจำนวน 58 คน เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลคือแบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้นและส่งให้ผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 คน ตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา (Index of Item – Objective Congruence: IOC) เพื่อเก็บข้อมูลคุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว กลุ่มอาการของโรคโควิด-19 ระยะเวลากินยาฟาวิพิราเวียร์ยาอื่น ๆ และระดับค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยหลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงข้อมูลในรูปแบบความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป

การวิจัยครั้งนี้ ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรธานีเลขที่รับรองUDREC 3064

ผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย 28 คน คิดเป็น ร้อยละ 48.28 เพศหญิง 30 คน คิดเป็น ร้อยละ 51.72 มีอายุอยู่ในช่วง 30 – 59 ปีมากที่สุด คิดเป็น ร้อยละ 72.41 น้ำหนักส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 51 – 60 กิโลกรัม และ 61 - 70 กิโลกรัม คิดเป็น ร้อยละ 25.86 และ 29.31 ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว คิดเป็น ร้อยละ 75.86 และกลุ่มอาการของโรคโควิด-19 ที่พบส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง หรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือมีปอดบวม (pneumonia) เล็กน้อย คิดเป็น ร้อยละ 53.45 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลากินยาฟาวิพิราเวียร์ 5 วัน คิดเป็น ร้อยละ 81.03 และไม่มีการใช้ยา steroid หรือ steroid ร่วมกับ Lopinavir/ritonavir คิดเป็น ร้อยละ 75.86 ดังตารางที่ 1



ตารางที่ 1 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสงที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ จำแนกตามเพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว กลุ่มอาการของโรคโควิด-19 ระยะเวลากินยาฟาวิพิราเวียร์และยาอื่น ๆ (n=58)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	28	48.28
หญิง	30	51.72
อายุ		
18-29ปี	6	10.35
30-59ปี	42	72.41
มากกว่า60ปี	10	17.24
\bar{x} = 45.53 S.D. = 14.04 Min = 18 Max = 82		
น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
น้อยกว่า 50 กิโลกรัม	11	18.97
51 – 60 กิโลกรัม	15	25.86
61-70 กิโลกรัม	17	29.31
71- 80กิโลกรัม	6	10.34
81 – 90 กิโลกรัม	5	8.62
มากกว่า 90 กิโลกรัม	4	6.90
\bar{x} = 66.21 S.D. = 16.12 Min = 40 Max = 120		
โรคประจำตัว		
ไม่มี	44	75.86
มี (HT, DM, VHD, DLD, Gout)*	14	24.14
กลุ่มอาการของโรคโควิด-19		
Symtomatic COVID-19 without risk factors	18	31.03
Asymtomatic or Symtomatic COVID-19 with risk factors or mild pneumonia	31	53.45
Pneumonia with hypoxia	9	15.52
ระยะเวลากินยาฟาวิพิราเวียร์		
5 วัน	47	81.03
7วัน	6	10.35
10 วัน	5	8.62
ยาอื่น ๆ		
ไม่มี	44	75.86
มียา steroid	2	3.45
มียา steroid และ Lopinavir/ritonavir	12	20.69
รวม	58	100

* HT = hypertension, DM = diabetes mellitus, VHD = valvular heart disease, DLD = dyslipidemia

จากการวิเคราะห์ระดับค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ เมื่อพิจารณาตามแต่ละค่าที่ศึกษาพบว่าค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์เมื่อเปรียบเทียบกับค่า upper limit of normal (ULN) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับ ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) และ total bilirubin อยู่ในระดับน้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN คือ ร้อยละ 63.79, 93.10 และ 98.28 ตามลำดับ รองลงมา

ตารางที่ 2 ความถี่ และร้อยละของผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสง จำแนกตามระดับค่าการทำงานของตับ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) และ total bilirubin หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ เมื่อเทียบกับ upper limit of normal (ULN) (n=58)

คืออยู่ในระดับมากกว่า ULN-น้อยกว่า 2 เท่าของ ULN คิดเป็น ร้อยละ 25.86, 6.90 และ 1.72 ตามลำดับ จากผลการศึกษา ไม่พบค่า ALP และ total bilirubin ของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของ ULN และไม่พบค่า ALT ของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าของ ULN ดังตารางที่ 2

ค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์	alanine aminotransferase (ALT)n (%)	alkaline phosphatase (ALP) n (%)	total bilirubin n (%)
น้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN	37 (63.79)	54 (93.10)	57 (98.28)
มากกว่า ULN- น้อยกว่า 2 เท่าของ ULN	15 (25.86)	4 (6.90)	1 (1.72)
มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่า – น้อยกว่า 3 เท่าของ ULN	4 (6.90)	0	0
มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่า – น้อยกว่า 4 เท่าของ ULN	2 (3.45)	0	0
มากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่า – น้อยกว่า 5 เท่าของ ULN	0	0	0
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าของ ULN	0	0	0
รวม	58 (100)	58 (100)	58 (100)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยโควิด-19 หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์เมื่อเปรียบเทียบกับค่า upper limit of normal (ULN) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับ ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) และ total bilirubin อยู่ในระดับน้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN คิดเป็น ร้อยละ 63.79, 93.10 และ 98.28 ตามลำดับ แสดงว่าผู้ป่วยโควิด-19 ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลหนองแสง หลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับอยู่ในช่วงปกติและไม่พบการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา

จากการทบทวนวรรณกรรมขนาดยาฟาวิพิราเวียร์ที่ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีความหลากหลายในแต่ละพื้นที่ ส่วนใหญ่มีการให้ loading dose ระหว่าง 3,200 ถึง 3,600 mg/วัน และ maintenance dose ระหว่าง 1,200 ถึง 1,600 mg/วัน และในส่วนขององค์การอนามัยโลกกำหนดขนาดยา loading dose 6,000 mg/วัน และ maintenance dose 2,400 mg/วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่อ้างอิงมาจากการศึกษาที่ใช้ในโรคติดเชื้ออีโบล่า⁽¹⁷⁾ ในประเทศไทยมีแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขกำหนดขนาดยาฟาวิพิราเวียร์ (200mg/เม็ด) ที่ใช้ในการรักษา คือ วันแรก 1,800

mg วันละ 2 ครั้ง (loading dose 3,600 mg/วัน) วันต่อมา 800 mg วันละ 2 ครั้ง (maintenance dose 1,600 mg/วัน) และกรณี น้ำหนักตัวมากกว่า 90 กิโลกรัม วันที่ 1 2,400 mg วันละ 2 ครั้ง (loading dose 4,800 mg/วัน) วันต่อมา 1,000 mg วันละ 2 ครั้ง (maintenance dose 2,000 mg/วัน)⁽⁷⁾ จากขนาดยาที่กล่าว มาข้างต้น ไม่มีการระบุจำนวนวันที่ใช้ในการรักษาที่แน่นอน สำหรับประเทศไทย คำแนะนำของกรมการแพทย์พิจารณาให้ ไซยาฟิราเวียร์ในการรักษา COVID-19 เป็นระยะเวลา 5 – 10 วัน โดยขึ้นกับอาการทางคลินิก⁽¹⁸⁾ ในการศึกษาผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสงส่วนใหญ่มีระยะเวลาการกัก ษาที่ 5 วันคิดเป็น ร้อยละ 81.03 ซึ่งถือเป็นการกักขังระยะสั้น

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ ยาฟาวิพิราเวียร์ในเลือดขนาดสูงและการบาดเจ็บที่ตับ เนื่องจากยา⁽¹⁹⁾ โดยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ขนาดยาที่ใช้ คือ วันที่ 1 1,800 mg วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา 800 mg วันละ 2 ครั้ง โดยใช้เกณฑ์การประเมิน DILI แบบ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) และมีการเทียบค่า ผลทางห้องปฏิบัติการ International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine method พบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย ที่มีการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยาหลังการรักษา 13 วัน อาการที่พบไม่รุนแรงมี 2 รายเป็นชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดี และอีก 1 รายเป็นชนิดที่เซลล์ตับถูกทำลาย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา ก่อนข้างน้อย

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฟา วิพิราเวียร์⁽²⁰⁾ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาฟาวิพิรา เวียร์ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานซึ่งประกอบด้วยยาคลอไซ์ ยาแก๊โอ ยาปฏิชีวนะ และวิตามิน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษา ตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ขนาดยาฟาวิพิราเวียร์ที่ใช้คือ วันแรก 1,800 mg วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา 800 mg วันละ 2 ครั้ง นานสูงสุด 14 วัน มีการประเมินความปลอดภัยโดยการบันทึก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังการรักษา (treatment emergent adverse events: TEAEs) ซึ่ง การ ศึกษา นี้ พบ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ มีการ ทำงานของตับบกพร่องคิดเป็น ร้อยละ 6.8 (5/73) และมีการ ศึกษาการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์แบบ Preliminary report observational study⁽²¹⁾ โดยผู้ป่วย ร้อยละ 90 ได้รับยาวันแรก 1,800 mg วันละ 2 ครั้ง ตามด้วย 800 mg วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 7-14 วัน (ค่าเฉลี่ย 10.4 วัน) พบอาการข้างเคียงการ ทำงานตับบกพร่อง ร้อยละ 7.37 (159/2, 158)

มีการรายงานกรณีผู้ป่วยสงสัยการบาดเจ็บที่ตับชนิดที่ มีการอุดกั้นของน้ำดีเนื่องจากยาฟาวิพิราเวียร์ โดยใช้เกณฑ์ การประเมิน DILI ตามแบบ Research Center of Integrative Molecular Systems (CIMOS)/RUCAM ใน รายนี้ เป็น ผู้ป่วย ชาวญี่ปุ่น อายุ 73 ปี มีประวัติตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ ขนาด ยาที่ใช้คือวันแรก 6,000 mg วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา 2,400 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน ซึ่งความผิดปกติของตับที่พบใน ผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาและการ ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ขนาดสูง⁽¹³⁾ นอกจากขนาดยาและระยะเวลา ที่ใช้ที่อาจจะส่งผลต่อการเกิดการบาดเจ็บของตับบกพร่องและ การบาดเจ็บที่ตับจากยา ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการบาดเจ็บที่ ตับจากยาจะมีมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 55 ปี และมีโรค ร่วมที่อาจเกี่ยวข้องเช่นโรคไต โรคเบาหวาน⁽¹⁴⁾

ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลหนองแสงไม่อยู่ในขนาดยาที่ สูงมากและระยะเวลาที่ได้รับยาเป็นระยะสั้นนอกจากนี้ผู้ป่วย ส่วนใหญ่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ และไม่มีโรคร่วมจึงทำให้ไม่พบการ บาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา

จากผลการศึกษาผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาล หนองแสงหลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ ส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับอยู่ในช่วงปกติ และไม่พบการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจาก ยา

ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาที่ได้ในงานวิจัยนี้เป็นข้อมูลเบื้องต้นนำไปใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนในการปรับแนวทางการดูแลผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ร่วมกับทีมสหวิชาชีพ ในเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยา การลดการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับค่าการทำงานของตับซ้ำหลังได้รับยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะทั่วไปดังที่ปรากฏในการศึกษา การตรวจค่าการทำงานของตับหลังได้รับยาเฉพาะในคนที่มีความเสี่ยง เช่น ดับอกเสบอยู่ก่อนแล้ว สูงอายุ หรือมีประวัติดื่มสุรา เป็นต้น เพื่อลดความเสี่ยงในการสัมผัสผู้ป่วยของเจ้าหน้าที่ ลดภาระงานและลดค่าใช้จ่ายทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล

ทั้งนี้ การศึกษานี้มีข้อจำกัดทางการศึกษาเนื่องด้วยโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19 เป็นโรคติดต่ออันตราย มีการแพร่กระจายเชื้อได้ง่าย ด้วยมาตรการลดการสัมผัสผู้ติดเชื้อเพื่อป้องกันการติดต่อของโรค ทำให้จำกัดการตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่าที่จำเป็น ส่งผลต่อขนาดตัวอย่างในการศึกษามีค่อนข้างน้อย ผลการศึกษานี้จึงเป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และศึกษาค่าการทำงานของตับที่ระยะการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ที่นานขึ้น เพื่อเปรียบเทียบผลของยาต่อการทำงานของตับในแต่ละระยะการรักษา รวมทั้งควรทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะที่หลากหลายมากขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มสุรา ขนาดยาฟาวิพิราเวียร์ที่ใช้ ยาอื่นที่เข้าร่วม เป็นต้น เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ดร.สุทิน ชนะบุญ พญ.เยาวลักษณ์ อางนาวิง นพ.วรรณชนชัย รอดชมภู และ ภก.มะโนตร์ นาคะวัจนะ ที่ให้คำปรึกษาในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Lui Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 55(6):105948.
2. พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 132, ตอนที่ 86 ก (ลงวันที่ 8 กันยายน 2558).
3. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2563 เรื่อง ชื่อและอาการสำคัญของโรคติดต่ออันตราย. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 137, ตอนที่ 48 ง ฉบับพิเศษ (ลงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ 2563).
4. โขติรัตน์ นครานุรักษ์, จูทวี ประดับคำ, วรธยา เจริญไวยเจตน์, เบญจพร วีระพล. เกณฑ์บำบัดในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 28 กรกฎาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก : https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=802.
5. Instiaty, Darmayani IGAAPS, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones*. 2020;29(3):332-45.
6. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*, 2021;102:501-8.
7. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัยดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข. ฉบับปรับปรุง. วันที่ 17 เมษายน พ.ศ. 2564 ประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 4 กันยายน 2564]. เข้าถึงได้จาก : https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/file/g_health_care/g04_CPG170464.pdf



- 8.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.
- 9.รัชนิพร ชื่นสุวรรณ. โรคโคโรนาไวรัส 2019 (COVID-19) ในด้านระบบทางเดินอาหารและตับ. *บูรพาเวชสาร*, 2563;7(1):113-26.
- 10.Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*, 2020;76(4):370-6.
- 11.Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, Soliman S, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of Virology*, 2021;166(3):949-54.
- 12.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.
- 13.Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, Nakada T, Igari H, Ishii I. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in patient with COVID-19. *J Infect Chemother*, 2021;27(2):390-2.
- 14.ปจวรีชัย ศรีอุทธา. การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา. *ThaiBullPharmSci*, 2560;12(2):69-83.
- 15.Olry A, Meunier L, Delire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louet H. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: the rules remain the same. *Drug Saf*, 2020;43(7):615-617.
- 16.Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaedi M, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Med*, 2021;8:731436.
- 17.พรณี ลีลาวัฒน์ชัย, ธนานันต์ดัตตไพบุลย์. Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล*, 2564;31(2):141-57.
- 18.ยุคล จันทเลิศ. ยาน้ำ Favipiravir. *วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า*, 2564;38(2):232-6.
- 19.Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Takegoshi Y, Kaneda M, Murai Y, et al. Association between high serumfavipiravir concentrations and drug-induced liver injury. [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.03.21256437v1.full.pdf>.
- 20.Udwadia 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, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*, 2021;103:62-71.
- 21.Doi Y, Kondo M, Matsuyama A, Ando M, Kuwatsuka Y, Ishihara T. Preliminary report of the Favipiravir observational study in Japan (2020/5/15) [internet]. 2020 [cited 2021 Aug 10]. Available from:https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf.