

อุบัติการณ์และลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ของ Favipiravir ในผู้ป่วยโควิด-19 ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

เภสัชภา พลพงษ์, ส.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ
ผู้เขียนหลัก; e-mail: k.ponlapong@gmail.com

นิชาพร กตะศิลา, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ
e-mail: nichapornkts@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2566;29(3):143-152.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: Favipiravir เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อโควิด-19 จัดเป็นยาใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแบบมีเงื่อนไข ซึ่งต้องมีระบบติดตามความปลอดภัยหลังการใช้จ่าย (safety monitoring program; SMP) อย่างเข้มงวด เนื่องจากยังมีข้อมูลด้านความปลอดภัยจำกัด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และลักษณะของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir ในผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีสะเกษ

วิธีวิจัย: ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการไม่รุนแรง และได้รับยาอย่างน้อย 5 วัน ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2564 ถึง 31 มีนาคม 2565 จำนวน 200 ราย โดยติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ บันทึกข้อมูลในแบบเก็บข้อมูล ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างอายุเฉลี่ย 37.6 ± 16.22 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 63 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 11 ราย (ร้อยละ 5.5) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการในระบบทางเดินอาหาร คือเบื่ออาหาร 4 ราย (ร้อยละ 2) คลื่นไส้/อาเจียน 3 ราย (ร้อยละ 1.5) อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ผม่วิ่ง ปวดศีรษะ ปวดขา ผื่นคัน อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 0.5) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาเท่ากับ 3 วัน (IQR 2-4) ทั้งหมดเป็นอาการไม่รุนแรง หลังหยุดยาอาการหายเป็นปกติ

สรุปผลการวิจัย: อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ของ favipiravir ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการไม่รุนแรงพบประมาณร้อยละ 5 โดยส่วนใหญ่เป็นอาการของระบบทางเดินอาหารที่มีอาการไม่รุนแรงและหายเป็นปกติหลังหยุดใช้จ่าย

คำสำคัญ: favipiravir; อาการไม่พึงประสงค์ของยา; intensive monitoring program

Incidence and Characteristics of Adverse Drug Reactions of Favipiravir among COVID-19 Patients at Sisaket Hospital

Ketsupa Ponlapong, M.P.H.

Pharmacy Department, Sisaket Hospital
Corresponding Author; e-mail: k.ponlapong@gmail.com

Nichaporn Katasila, Pharm.D.

Pharmacy Department, Sisaket Hospital
e-mail: nichapornkts@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2023;29(3):143-152

Abstract

Background: Favipiravir, a newly approved drug for COVID-19 treatment, had conditional approval. Due to limited safety information, healthcare professionals are required to adhere to an intensified safety monitoring program (SMP) for this drug.

Objectives: This study aims to investigate the incidence and characteristics of adverse drug reactions of favipiravir among COVID-19 patients at Sisaket Hospital.

Methods: Follow up of adverse reactions from favipiravir in diagnosed with COVID-19, non-severe patients, aged 18 years and over who received the drug at least 5 days between November 2021 to March 2022 in a total of 200 cases via phone calls. Data were recorded in the data collection form and analyzed with descriptive statistics.

Results: The mean age of the subjects was 37.6 ± 16.22 years, 63% of them were female. Adverse reactions were observed in 11 patients (5.5%). The most commonly adverse reactions were gastrointestinal intolerance, such as loss of appetite in 4 patients (2.0%), nausea/vomiting in 3 patients (1.5%). Other adverse reactions included hair loss, headache, myalgia and skin rash (0.5% for each).

Conclusions: Incidence of adverse reactions of favipiravir in non-severe COVID-19 patients were found in about 5%, most of which were mild gastrointestinal symptoms and they demonstrated complete recovery upon discontinuation of the drug.

Keywords: favipiravir; adverse drug reaction; intensive monitoring program

บทนำ

ปัจจุบันทั่วโลกและประเทศไทยได้ประสบปัญหาภัยคุกคามจากโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ซึ่งเกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 ชนิดที่มีการค้นพบล่าสุด นับเป็นเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ที่ 7 ที่ก่อโรคในคน โดยแยกเชื้อได้จากผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบคล้ายโรคซาร์ส ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดมีความเกี่ยวข้องกับตลาดค้าอาหารทะเลในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ต่อมาองค์การอนามัยโลก (WHO) กำหนดชื่อสำหรับเรียกโรคทางเดินหายใจที่เกิดจากไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ว่า coronavirus disease 2019 หรือ COVID-19 (โควิด-19) โดยกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยเรียกว่า “โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019”¹ ในส่วนของการรักษาโรคจะเป็นการดูแลรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การให้ออกซิเจนสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง รวมถึงระบบการดูแลทางเดินหายใจขั้นสูงและการให้ยาต้านเชื้อไวรัส

ประเทศไทยโดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแล รักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 9 กันยายน 2564 ระบุแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคโควิด-19 แบ่งตามกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยเป็น หากไม่มีอาการอื่น ๆ หรือสบายดี (asymptomatic COVID-19) ให้การดูแลรักษาตามดุลยพินิจของแพทย์ ไม่ให้ยาต้านไวรัสเนื่องจากส่วนมากหายเองได้และอาจได้รับผลข้างเคียงจากยา แต่หากผู้ป่วยมีอาการ (symptomatic COVID-19) จะพิจารณาให้ยาต้านไวรัสทุกราย โดยยาต้านไวรัสที่ให้จะเป็น favipiravir หรือ remdesivir ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและสภาวะของผู้ป่วย²

Favipiravir เป็นยาต้านไวรัสทางเลือกแรกในการรักษาโรคโควิด-19 ถูกค้นพบในปีพ.ศ. 2554 โดยบริษัท Toyama Chemical ประเทศญี่ปุ่น ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ซึ่งเอนไซม์นี้มีผลในกระบวนการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) ส่งผลให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถสร้าง RNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อได้และ

ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้³ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอของไวรัสที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตาย ทำให้ลดระดับ viral load ได้⁴ โดย favipiravir เป็นยาเม็ดขนาด 200 mg ต่อเม็ด ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่ คือรับประทานครั้งละ 9 เม็ดทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก และลดเหลือครั้งละ 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่เหลือ ผู้ที่น้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม ขนาดยาจะสูงขึ้น โดยในวันแรกจะรับประทานครั้งละ 12 เม็ดทุก 12 ชั่วโมง และลดเหลือครั้งละ 5 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่เหลือ ระยะเวลาในการรักษาอยู่ที่ 5-10 วันขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย ข้อควรระวังการใช้ยา คือ มีโอกาสเกิด teratogenic effect ควรระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์หรือผู้ที่อาจตั้งครรภ์ ระวังการใช้ร่วมกับยา pyrazinamide ระวัง hypoglycemia หากใช้ร่วมกับ repaglinide หรือ pioglitazone² อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ เจ็บหน้าอก ระดับกรดยูริกในเลือดสูง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มสูง⁵ ผื่นผิวหนัง⁶

Favipiravir เป็นยาใหม่ที่ได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนแบบมีเงื่อนไขต้องมีระบบติดตามความปลอดภัยหลังการใช้ยา (safety monitoring program; SMP) เนื่องจากเป็นยาใหม่ที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยจำกัด เพราะการศึกษาในขั้น pre-marketing trial นั้นยังไม่เพียงพอที่จะพบอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งหมด จึงจำเป็นต้องมีการติดตามความปลอดภัยของยาหลังออกวางจำหน่ายในท้องตลาดอย่างใกล้ชิด บุคลากรทางการแพทย์จะต้องรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบให้แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทุกรูปแบบทั้งที่ร้ายแรงและไม่ร้ายแรงหากมีข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอจึงจะได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไขต่อไป

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาวิจัยในประเทศไทยและต่างประเทศพบข้อมูลการศึกษามีอย่างจำกัด และยังไม่พบมีการศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir อย่างใกล้ชิดแบบไปข้างหน้า ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงประสิทธิผลและ

อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วย favipiravir ซึ่งจะมีข้อจำกัดในเรื่องของการบันทึกข้อมูลและการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ย้อนหลัง ทั้งนี้ เพื่อให้ทราบลักษณะและอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ในผู้ป่วย ทีมผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคโควิด-19 ซึ่งผลการศึกษาที่ได้จะนำมาใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับ favipiravir และใช้ในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 และลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

นิยามศัพท์เฉพาะ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาและได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance method)⁶ มี 4 วิธี คือ 1) spontaneous reporting เป็นวิธีที่บุคลากรทางการแพทย์รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วยความสมัครใจ 2) intensified (stimulated) reporting เป็นวิธีที่กระตุ้นให้เกิดการรายงานในระยะเวลาที่กำหนด 3) targeted spontaneous reporting เป็นวิธีที่กำหนดกลุ่มเป้าหมายในการติดตาม และ 4) cohort event monitoring หรือ intensive monitoring program เป็นการติดตามอาการกลุ่มเป้าหมายไปข้างหน้าภายในระยะเวลาที่กำหนดซึ่งเป็นวิธีการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยา แบ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ร้ายแรง (serious ADR) หมายถึง อาการที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์

ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ 1) เสียชีวิต 2) อันตรายถึงชีวิต 3) ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลให้นานขึ้น 4) พิการ 5) เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และ 6) อาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เข้าหลักเกณฑ์ 6 ข้อข้างต้นให้จัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่ร้ายแรง (non-serious ADR)

วัสดุและวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาโดยศึกษาอาการไม่พึงประสงค์แบบใกล้ชิดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 โดยติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับ favipiravir ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2564 – 31 มีนาคม 2565 ด้วยวิธีการโทรศัพท์สัมภาษณ์ผู้ป่วย รายละเอียดดังนี้

ประชากรที่ศึกษา เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการไม่รุนแรง และได้รับการรักษาด้วย favipiravir ในศูนย์พักคอย โรงพยาบาลสนามหรือรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีสะเกษ ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2564 – 31 มีนาคม 2565

เกณฑ์คัดเข้า ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการรักษาด้วย favipiravir อย่างน้อย 5 วัน

เกณฑ์คัดออก ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น มีอาการปอดอักเสบ ไม่สามารถสัมภาษณ์ผู้ป่วยได้ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาทางโทรศัพท์ได้

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเข้าที่ได้รับยาในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โดยไม่มีการสุ่ม ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากไม่ทราบจำนวนประชากรที่ชัดเจนจึงใช้สูตรคำนวณ ดังนี้⁷

$$n = \frac{Z^2 P (1 - P)}{d^2}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

Z = ระดับความเชื่อมั่น (confidence level)

เท่ากับ 1.96

d = ระดับความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมรับได้ กำหนดเท่ากับ 0.05

$P =$ สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร ในการ
ศึกษานี้กำหนดร้อยละ 15 คือ 0.15

สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากรครั้งนี้มา
จากการศึกษาของ Ergür และคณะ⁸ ที่พบการเกิดอาการ
ไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ร้อยละ 10.36 โดยศึกษา
ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีปอดอักเสบซึ่งมีอาการรุนแรง
ส่วนการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการไม่
รุนแรงจึงกำหนดสัดส่วนของลักษณะที่สนใจเพิ่มเป็น
ร้อยละ 15

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 195 คน
เพื่อให้สะดวกในการวิเคราะห์ข้อมูล จึงกำหนดขนาดของ
กลุ่มตัวอย่างเป็นจำนวน 200 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การศึกษานี้ใช้เครื่องมือวิจัย 2 ชนิด ในการเก็บ
รวบรวมข้อมูล ดังนี้

1. แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ favipiravir ซึ่งพัฒนาขึ้นจากแบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์
จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข แบ่งเป็น 5 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ
โรคประจำตัว

ส่วนที่ 2 ข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ ชื่อการค้า
ของยา วันที่เริ่มยา วันที่หยุดยา

ส่วนที่ 3 ข้อมูลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์
จากการใช้ favipiravir ได้แก่ ไม่เกิดอาการ กับเกิดอาการ
โดยระบุอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบกรณีเกิด
อาการ

ส่วนที่ 4 ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์
ได้แก่ ไม่ร้ายแรง กับร้ายแรง

ส่วนที่ 5 ผลลัพธ์หลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์
ได้แก่ หายเป็นปกติ ดีขึ้นแต่ยังไม่หาย ยังมีอาการอยู่ เสีย
ชีวิต และไม่สามารถติดตามผลได้

2. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้
ยา Naranjo's algorithm ฉบับภาษาอังกฤษ ซึ่งเป็น
algorithm ที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่
พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่เป็นสาเหตุ หากผู้ป่วยแจ้งว่า

มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir เภสัชกร
จะใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินเพื่อสรุปผล
การประเมิน ดังนี้

คะแนนรวม $>9 =$ ชัดแน่นอน (definite)

คะแนนรวม 5-8 = น่าจะใช้ (probable)

คะแนนรวม 1-4 = อาจจะใช้ (possible)

คะแนนรวม $<0 =$ ไม่น่าใช้ (doubtful)

หากประเมินได้ระดับ possible ขึ้นไปจึงจะนับว่า
พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาในการศึกษานี้

การตรวจสอบคุณภาพแบบบันทึกการเก็บข้อมูล ผู้ป่วย

แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้
ได้รับการตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญด้านการติดตาม
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 3 ท่าน ผลการ
ตรวจสอบมีความถูกต้องทางภาษาและความครอบคลุม
ของเนื้อหาอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทีมผู้วิจัยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยการ
โทรศัพท์สอบถามผู้ป่วยทุกรายที่สามารถติดตามได้ทาง
โทรศัพท์ ที่ได้รับ favipiravir เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่วันที่
5 หรือวันที่ 10 ของการรับประทานยาตามแผนการ
รักษาของแพทย์ ในช่วงเวลาที่ศึกษาคือระหว่างวันที่ 1
พฤศจิกายน 2564 – 31 มีนาคม 2565 และบันทึกข้อมูล
ที่ได้ลงในแบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยโปรแกรม
SPSS version 23 เพื่อหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์

การพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยและจริย-
ธรรมวิจัย การวิจัยครั้งนี้ผ่านการพิจารณาและรับรอง
จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาล-
บาลศรีสะเกษ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 26 ตุลาคม
2564 เลขที่โครงการวิจัย 088/2564

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการไม่รุนแรง

แรงโดยมีอาการของโรคทั่วไป เช่น ไข้ ไอเจ็บคอ ปวดศีรษะ ฯลฯ ไม่มีอาการปอดอักเสบ จำนวน 200 คน เป็นเพศหญิง 126 คน (ร้อยละ 63) อายุเฉลี่ย 37.6 ± 16.22 ปี ส่วนใหญ่อายุต่ำกว่า 25 ปี (ร้อยละ 32.5) ไม่มีโรคประจำตัว 152 คน (ร้อยละ 76) ที่เหลือมีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรัง และโรคอื่น ๆ เช่น โรคไขมันในเลือดสูง โรคหืด โดยผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดหรือของยาเดิมที่ได้รับและระหว่างที่รับประทาน favipiravir ยังคงรับประทานยาเดิมอยู่ไม่ได้หยุดยา ดังตารางที่ 1 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ favipiravir ชื่อการค้า Fabi flu ของประเทศอินเดีย 165 คน (ร้อยละ 82.5) ระยะเวลาที่รับประทานส่วนใหญ่คือ 5 วัน (ร้อยละ 87) ดังตารางที่ 2

ทีมผู้วิจัยได้โทรศัพท์สัมภาษณ์กลุ่มตัวอย่างเมื่อสิ้นสุดการรับประทานครบ 5 หรือวันที่ 10 ตามแผนการรักษาของแพทย์ พบว่าจากกลุ่มตัวอย่าง 200 คน เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 11 คน คิดเป็นอุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 5.5 ทั้งหมดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรง เมื่อหยุดใช้ยาแล้ว ส่วนใหญ่อาการหายโดยไม่มีร่องรอย (ร้อยละ 72.8) โดยลักษณะอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบ คือ เบื่ออาหาร 4 ราย (ร้อยละ 2) คลื่นไส้/อาเจียน 3 ราย (ร้อยละ 1.5) อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ หมดสติ 1 ราย (ร้อยละ 0.5) ดังตารางที่ 3

เมื่อพิจารณารายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 11 ราย พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 63.6) อายุเฉลี่ย 34.18 ± 15.65 ปี

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=200)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	74	37.0
หญิง	126	63.0
อายุ		
ต่ำกว่า 25 ปี	65	32.5
26-35 ปี	38	19.0
36-45 ปี	33	16.5
46-55 ปี	27	13.5
56 ปีขึ้นไป	37	18.5
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	152	76.0
เบาหวานและความดันโลหิตสูง	10	5.0
ความดันโลหิตสูง	7	3.5
เบาหวาน	4	2.0
ไตวายเรื้อรัง	3	1.3
อื่น ๆ เช่น โรคไขมันในเลือดสูง โรคหืด เป็นต้น	24	12.0

มีโรคประจำตัวร้อยละ 36.37 ยาที่ได้รับเป็นซื้อการค้ำ Fabi flu จากประเทศอินเดีย ร้อยละ 90.91 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจาก

ได้รับยา (onset) เท่ากับ 3 วัน (IQR 2-4) ระดับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอยู่ในระดับ possible ทุกราย ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับยาและระยะเวลาที่ได้รับยา (n=200)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ชื่อการค้าของ favipiravir ที่ได้รับ		
Fabi flu (อินเดีย)	165	82.5
Hisun (จีน)	35	17.5
ระยะเวลาที่ได้รับยา		
5 วัน	174	87.0
10 วัน	26	13.0

ตารางที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (n=200)		
ไม่เกิด ADR	189	94.5
เกิด ADR	11	5.5
ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบ (n=200)		
ไม่เกิด ADR	189	94.5
เบื่ออาหาร	4	2.0
คลื่นไส้/อาเจียน	3	1.5
ผื่น/คัน	1	0.5
ปวดศีรษะ	1	0.5
ผมร่วน	1	0.5
ปวดขา	1	0.5
ความรุนแรงเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (n=11)		
ไม่ร้ายแรง	11	100.0
ร้ายแรง	0	0.0
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (n=11)		
หายโดยไม่มีร่องรอยเดิม	8	72.8
ดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	3	27.2

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 โรงพยาบาลศรีสะเกษ มีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir ร้อยละ 5.5 ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยในต่างประเทศของ Ergür และคณะ⁸ ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีปอดอักเสบพบเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ร้อยละ 10.36 การวิจัยนี้พบอาการไม่พึงประสงค์คือ ปวดศีรษะ เช่นเดียวกับการวิจัยของจีวรา โลมรัตน์¹⁰ ที่ศึกษาการประเมินประสิทธิภาพของ favipiravir ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่รับการรักษาในโรงพยาบาลกุดข้าวปุ้น จังหวัดอุบลราชธานี และการวิจัยนี้ยังพบว่ามีลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยของ Kaur และคณะ¹¹ ที่ศึกษารายงานอาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ใน WHO database พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (ร้อยละ 23.66) รองลงมาคือ คลื่นไส้/อาเจียน หัวใจเต้นเร็ว และท้องเสีย ฯลฯ ตามลำดับ และการวิจัยของ Hung และคณะ¹² ที่ศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 พบ

ภาวะการเพิ่มสูงขึ้นของกรดยูริกและเอนไซม์ตับในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ favipiravir ซึ่งผลการวิจัยที่แตกต่างกันนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในการศึกษารั้งนี้อาการไม่รุนแรงและได้รับยาในระยะสั้น ส่วนใหญ่จึงไม่ได้รับการตรวจค่าเอนไซม์ตับ ขณะที่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir ของประเทศไทยจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ. 2563 - 2565 (ข้อมูล ณ วันที่ 8 เมษายน 2565)¹³ พบว่าเป็นอาการที่เกิดในระบบ skin and subcutaneous tissue disorders มากที่สุด คือ 28.5%

อาการไม่พึงประสงค์จาก favipiravir ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ส่วนมากพบในระยะแรก (เฉลี่ยภายใน 3 วันหลังเริ่มยา) เกสัชกรหรือบุคลากรทางการแพทย์สามารถนำผลการรักษาที่พบนี้ไปให้ข้อมูลผู้ป่วยในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หลังใช้ยาได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir เมื่อสิ้นสุดการรักษาตามแผนการรักษาที่ 5 วัน หรือ 10 วัน เป็นเพียงการติดตามในระยะสั้น จึงควรมีการพิจารณาทำการศึกษาในระยะยาวต่อไป และอาการไม่พึงประสงค์บาง

ตารางที่ 4 ข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ลำดับ	เพศ	อายุ (ปี)	โรคประจำตัว	ชื่อการค้า	Onset (วัน)	ADR	ระดับการประเมิน
1	หญิง	26	ไม่มี	Fabi flu	3	เบื่ออาหาร	possible
2	หญิง	26	ไม่มี	Fabi flu	4	เบื่ออาหาร	possible
3	ชาย	63	มี	Fabi flu	4	ปวดขา	possible
4	ชาย	36	ไม่มี	Hisun	2	คลื่นไส้/อาเจียน	possible
5	หญิง	55	ไม่มี	Fabi flu	1	เบื่ออาหาร	possible
6	หญิง	19	ไม่มี	Fabi flu	4	ปวดศีรษะ	possible
7	หญิง	20	ไม่มี	Fabi flu	4	ผมร่วน	possible
8	หญิง	21	มี	Fabi flu	6	คลื่นไส้/อาเจียน	possible
9	หญิง	32	ไม่มี	Fabi flu	2	ผื่นคัน/Rash	possible
10	ชาย	25	มี	Fabi flu	1	เบื่ออาหาร	possible
11	ชาย	53	มี	Fabi flu	2	คลื่นไส้/อาเจียน	possible

อย่างผู้ป่วยอาจเกิดความผิดปกติแต่ยังไม่แสดงอาการทางคลินิก อาจต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัย เช่น การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ภาวะ hyperuricemia เป็นต้น นอกจากนี้ การประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางโทรศัพท์ อาจทำให้ได้รับข้อมูลคลาดเคลื่อนเนื่องจากเภสัชกรไม่ได้พบผู้ป่วยโดยตรง

สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย favipiravir ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2564 – 31 มีนาคม 2565 พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ร้อยละ 5.5

เอกสารอ้างอิง

1. สุรียา ฆมานมานะ, โสภณ เอี่ยมศิริถาวร, สุนนมาลย์ อุทยมกุล. โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19). วารสารสถาบันบำราศนราดูร [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ค. 2566];14(2):124-33. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/bamrasjournal/article/view/240349/>
2. กรมการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 9 กันยายน พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2564 [สืบค้นเมื่อ 20 กันยายน 2564]. สืบค้นจาก: https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landding_page?contentId=150
3. พรธณี ลีลาวัฒน์ชัย, ชนายนันต์ ตัณฑิไพบูลย์. Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2564

ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 3.5) ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ผื่นคัน ปวดขา ผมร่วน ปวดศีรษะ ระยะเวลาของการเกิดอาการหลังรับยามีค่ามัธยฐาน 3 วัน (IQR 2-4) ทั้งหมดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่ร้ายแรง หลังหยุดยาอาการหายเป็นปกติ

กิตติกรรมประกาศ

ทีมผู้วิจัยขอขอบคุณ ภญ.ชฎาพร โอภาสพสุ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม นพ.สุธี วงศ์ละคร ประธานคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ ภก.สุรียา แก้วภูมิ-แท้ โรงพยาบาลศรีสะเกษ ที่สนับสนุนให้คำแนะนำและกำลังใจในการทำวิจัยจนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

- [สืบค้นเมื่อ 20 กันยายน 2564];31(2):141-57. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/article/view/250567>
4. ยุคล จันทเลิศ. Favipiravir. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 20 กันยายน 2564]; 38(2):232-36. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ppkjournal/article/view/250937>
5. UpToDate, Inc. Favipiravir. In: UpToDate Web Applications Access [Internet]. n.p.: Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/upToDate> (Subscription required)
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2563-2564 [Spontaneous reports of adverse drug reaction 2020-2021]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2564.

7. ระพีพรรณ ฉลองสุข. การกำหนดขนาดตัวอย่าง (sample size). วารสารโภชนาการ. 2550;4(1):1-19. doi: 10.14456/tbps.2009.1.
8. Ergür FÖ, Yıldız M, Şener MU, Kavurgacı S, Oztürk A. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. Sao Paulo Med J. 2022;140(3):372-77. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0489.R1.13082021.
9. ชุมชนเภสัชกรนักปฏิบัติเรื่องการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประเทศไทย (ADCoPT). แนวทางปฏิบัติในการทำงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2559.
10. ชีวรา โลมรัตน์, ตูลาการ นาคพันธ์. การประเมินประสิทธิภาพของยาฟาวิพิราเวียร์ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่รับการรักษาในโรงพยาบาลกุดข้าวปุ้น จังหวัดอุบลราชธานี. วารสารสุขภาพและสิ่งแวดล้อมศึกษา [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ค. 2566];7(2):8-18. สืบค้นจาก: <https://so06.tci-thaijo.org/index.php/hej/article/view/257026>
11. 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. doi: 10.2147/IDR.S287934.
12. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, Makram AM, Tawfik GM, Abozaid AA, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. Int J Infect Dis. 2022;120:217-27. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035.
13. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. คู่มือการดำเนินการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-2019) เชิงรุก [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://hpcvth.fda.moph.go.th/guideline-covid-19-drugs/>