

การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19

ตอนที่ 2 : เรมเดซิเวียร์ (remdesivir) และยาอื่น

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสักรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบันอยู่ในช่วงที่เกิดโรคระบาดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ หรือ “โควิด-19 (COVID-19)” ทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมาก ขณะนี้ยังไม่มียาใดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 และไม่มีวัคซีนใช้ การรักษาโควิด-19 เป็นแบบประคับประคองอาการตามวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน สำหรับรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานไม่เพียงพอที่จะช่วยชีวิต และเพื่อมนุษยธรรมอาจมีความจำเป็นต้องนำยาที่คาดว่าจะมีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 แต่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้นี้มาใช้ก่อนเพื่อเป็นการช่วยชีวิต (compassionate use) ยาที่นำมาใช้มีทั้ง ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir), เรมเดซิเวียร์ (remdesivir), ยาต้านไวรัสชนิดอื่นอีกหลายชนิด, คลอโรควิน ฟอสเฟต (chloroquine phosphate) เป็นต้น โดยอาจใช้ยาแต่ละชนิดโดยลำพังหรือใช้ยาร่วมกัน ขณะนี้มียาบางอย่างที่กำลังอ้างดันอยู่ระหว่างการศึกษทางคลินิกเพื่อนำมาใช้รักษาโควิด-19 โดยเฉพาะฟาวิพิราเวียร์และเรมเดซิเวียร์ ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปถึงการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19, ข้อมูลทั่วไปของยาเรมเดซิเวียร์, แผนการศึกษทางคลินิกของยาเรมเดซิเวียร์ในการรักษาโควิด-19 และข้อมูลเกี่ยวกับยาอื่นที่นำมาใช้รักษาโควิด-19

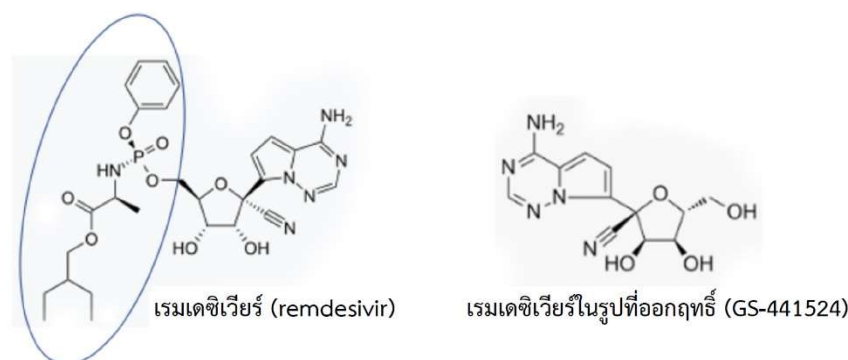
การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19

โควิด-19 เป็นโรคติดต่อที่ทางเดินหายใจ เกิดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ คือ “2019-nCoV (2019 novel coronavirus)” หรือ “SARS-CoV-2” ซึ่งโคโรนาไวรัสทั้งสายพันธุ์อยู่ในกลุ่มอาร์เอ็นเอไวรัส (มีสารพันธุกรรมชนิดอาร์เอ็นเอ) เริ่มเกิดการระบาดที่เมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน (Wuhan, China) เมื่อเดือนธันวาคมปี พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019) ปัจจุบันมีการระบาดอย่างต่อเนื่องในหลายประเทศ ผู้ป่วยมีอาการที่สำคัญคือ มีไข้ ไอ และหายใจลำบาก มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากเนื่องจากการหายใจล้มเหลวและอาการแทรกซ้อนอื่น ขณะนี้ยังไม่มียาใดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 และไม่มีวัคซีนใช้ การรักษาจึงเป็นแบบประคับประคองอาการตามวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการรักษาแตกต่างกันตามความรุนแรงของโรค สำหรับรายที่มีอาการรุนแรงและเพื่อมนุษยธรรมอาจมีความจำเป็นต้องนำยาที่คาดว่าจะมีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 แต่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้นี้มาใช้ก่อนเพื่อเป็นการช่วยชีวิต (compassionate use ตามที่กล่าวข้างต้น)

ในการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 อาจทำโดยการคัดกรองยาหรือสารอื่นจากฐานข้อมูลต่าง ๆ เพื่อเลือกยาหรือสารที่คาดว่าจะมีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 มาทำการศึกษา หรือทำการคิดค้นยาใหม่ตั้งแต่ต้น หรือนำยาต้านไวรัสที่มีใช้อยู่แล้วในโรคอื่นมาทำการศึกษาเพิ่มเติม ในเบื้องต้นข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองหรือใน

สัตว์ทดลองพบว่ายาบางชนิดมีศักยภาพที่จะใช้รักษาโควิด-19 โดยเฉพาะยาต้านไวรัสชนิดที่มีฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antiviral drugs) ที่ให้ผลดีในการยับยั้งไวรัสโรซาร์ส (SARS-CoV), ไวรัสโรคเมอร์ส (MERS-CoV), ไวรัสอีโบล่า (Ebola virus) และไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) ตัวอย่างยาที่มีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 เช่น ฟาวิพิราเวียร์, เรมเดซิเวียร์, โลพินาเวียร์ที่ให้ร่วมกับริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir), ไรบาวิริน (ribavirin), อินเตอร์เฟียรอน (interferon-alpha หรือ interferon-beta), อาร์บิโดล (arbidol), คลอโรควินฟอสเฟต และรวมถึงยาแผนจีน (Chinese medicine) บางตำรับ ยาเหล่านี้ผ่านการทดลองใช้กับผู้ป่วยโรซาร์ส โรคเมอร์ส หรือโรคจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ ในช่วงที่มีการระบาดของโรคเหล่านั้น ในกรณีที่มีการระบาดของโควิด-19 ก็เช่นเดียวกัน แม้ยาเหล่านี้ยังไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 แต่มีการนำมาให้กับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงตามความจำเป็นเพื่อการช่วยชีวิต การที่ยาใดจะได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 ต้องมีผลการศึกษาทางคลินิกมาสนับสนุนทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ขณะนี้มียาบางชนิดอยู่ระหว่างการศึกษาดังกล่าวเพื่อใช้รักษาโควิด-19 เช่น ฟาวิพิราเวียร์, เรมเดซิเวียร์

ข้อมูลทั่วไปของยาเรมเดซิเวียร์



แสดงโครงสร้างของเรมเดซิเวียร์และสารออกฤทธิ์ (คือ GS-441524) เส้นที่วงไว้เป็นโครงสร้างที่แตกต่างกัน

[ที่มา: <https://www.acsh.org/news/2020/03/12/does-gileads-remdesivir-have-what-it-takes-treat-coronavirus-infections-14632>]

เรมเดซิเวียร์ (ชื่ออื่นคือ GS-5734 ขณะนี้ยังไม่มีชื่อการค้า) เป็นนิวคลีโอไทด์แอนะล็อก (nucleotide analog) ยา ยังไม่มีฤทธิ์ (อยู่ในรูป monophosphoramidate prodrug) ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ คือ GS-441524 (ดรูป) ยานี้ค้นพบโดยบริษัทไกลด์ไซเอนซ์ (Gilead Sciences) ในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2558 และในปี พ.ศ. 2559 เป็นต้นมามีผลการศึกษาออกมาอย่างต่อเนื่อง ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นถึงศักยภาพของยาในการรักษาโรคจากโคโรนาไวรัสชนิดต่าง ๆ เช่น โรซาร์ส (SARS หรือ severe acute respiratory syndrome), โรคเมอร์ส (MERS หรือ Middle East respiratory syndrome) และโรคจากไวรัสอีโบล่า (Ebola virus disease หรือ Ebola haemorrhagic fever) ในตอนแรกคาดว่าผลิตยานี้มาเพื่อ

ใช้รักษาโรคจากไวรัสอีโบล่า ซึ่งได้นำยานี้มาใช้ในช่วงที่มีการระบาดอย่างหนักของโรคอีโบล่า อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยโรคอีโบล่าจำนวน 175 คน ให้ผลไม่ตึงนัก ช่วงที่มีการระบาดของโควิด-19 นี้ได้ทดลองนำยามาใช้รักษาผู้ป่วยบางรายซึ่งผลเป็นที่น่าพอใจ ในด้านผลไม่พึงประสงค์ของยาในช่วงที่ทำการศึกษทางคลินิกในผู้ป่วยโรคอีโบล่าและผลจากการทดลองใช้รักษาผู้ป่วยโควิด-19 พบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ขณะนี้ยาดังกล่าวอยู่ระหว่างการศึกษายังไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ใด

เภสัชวิทยาของยาเรมเดซิเวียร์

เรมเดซิเวียร์เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสได้อย่างกว้างขวาง (broad-spectrum antiviral drug) มีประสิทธิภาพดีต่ออาร์เอ็นเอไวรัสหลายชนิดรวมถึงไวรัสก่อโรคอีโบล่าและโคโรนาไวรัสชนิดต่าง ๆ ในกรณีของโคโรนาไวรัสชนิดนั้น ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาเรมเดซิเวียร์มีฤทธิ์ยับยั้งไวรัสโรคซาร์ส (SARS-CoV), ไวรัสโรคเมอร์ส (MERS-CoV) และไวรัสโควิด-19 (SARS-CoV-2) โดยสารออกฤทธิ์ คือ GS-441524 จะขัดขวางการทำงานของเอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส (RNA polymerase) เอนไซม์นี้มีความสำคัญในการเพิ่มจำนวนไวรัส ดังนั้นเมื่อเอนไซม์ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส นอกจากนี้ยายังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอของไวรัสที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตาย คาดว่ายานี้มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างอื่นอีกรวมถึงอาจออกฤทธิ์ในขั้นตอนยับยั้งไวรัสไม่ให้เข้าสู่เซลล์ในร่างกายคน

ยาเรมเดซิเวียร์ให้เข้าสู่ร่างกายโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (cynomolgus monkey) ยากระจายไปส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้แม้ในสมอง ในพลาสมาค่าครึ่งชีวิต (หมายความว่าทุก ๆ ช่วงเวลาที่ระบุไว้ปริมาณยาในพลาสมาจะลดลงไปครึ่งหนึ่ง) ของยาเรมเดซิเวียร์เท่ากับ 0.39 ชั่วโมง ส่วนค่าครึ่งชีวิตของสารออกฤทธิ์ (GS-441524) เท่ากับ 14 ชั่วโมง ในคนค่าครึ่งชีวิตของสารออกฤทธิ์ประมาณ 20 ชั่วโมง

แผนการศึกษาทางคลินิกของยาเรมเดซิเวียร์ในการรักษาโควิด-19

ที่ผ่านมาแม้ว่ายาเรมเดซิเวียร์ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโควิด-19 แต่มีการให้ยานี้กับผู้ป่วยโควิด-19 บางราย ทั้งนี้เป็นการให้เพื่อบุคคลในรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานไม่เพียงพอที่จะช่วยชีวิต ส่วนการที่จะได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโควิด-19 นั้นต้องมีการศึกษาทางคลินิกมาสนับสนุนทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ขณะนี้มีการศึกษาทางคลินิกของยาดังกล่าวในระยะที่ 2 (phase 2 clinical study) และระยะที่ 3 (phase 3 clinical study) หลายการศึกษาจำนวนไม่น้อยกว่า 5 การศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเรมเดซิเวียร์ชนิดฉีด ในจำนวนนี้มีไม่น้อยกว่า 3 การศึกษาที่วางรูปแบบการศึกษาโดยมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่มเพื่อให้ยาเรมเดซิเวียร์หรือยาหลอก อีกทั้งมีการปกปิดไม่ให้ผู้ป่วยและผู้ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลการรักษาว่าเป็นยาเรมเดซิเวียร์หรือยาหลอกทั้งนี้เพื่อลดอคติ (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial) เริ่มการศึกษาเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 คาดว่าส่วนหนึ่งจะสรุปผลได้ในราวปลายเดือนเมษายน พ.ศ. 2563 การศึกษาดังกล่าวทำในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 1 การศึกษา (โดย University of Nebraska Medical Center ใน Omaha) ยัง

ไม่ได้กำหนดจำนวนผู้ป่วยที่แน่นอน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ส่วนหนึ่งมาจากเรือสำราญ Diamond Princess ที่เคยจอดเทียบท่าที่เมืองโยโกฮาม่าในประเทศญี่ปุ่น ส่วนอีก 2 การศึกษาทำในประเทศจีน คาดว่าจะรับผู้ป่วยรวมทั้งหมด 760 คน ขนาดยาแรมเดซิเวียร์เริ่มด้วย 200 มิลลิกรัมในวันแรก ให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นให้ในขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 9 วัน (รวมทั้งหมด 10 วัน) ผู้ป่วยทุกรายทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์และกลุ่มยาหลอกจะได้รับการรักษาอาการตามวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ส่วนอีก 2 การศึกษา (จากทั้งหมด 5 การศึกษาที่กล่าวถึงข้างต้น) ทำโดยบริษัทไกลด์ไซเอนซ์ เป็นการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา (open-label trial) โดยมีการศึกษาหนึ่งที่เปรียบเทียบกับยาหลอกด้วย ขณะนี้การศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมดกำลังดำเนินอยู่

ยาอื่นที่นำมาใช้รักษาโควิด-19

แม้ว่าขณะนี้ยังไม่มียาใดที่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโควิด-19 แต่มียาหลายชนิดที่มีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 ตามที่กล่าวมาข้างต้น (ดูหัวข้อ “การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19”) โดยอาจใช้ยาแต่ละชนิดโดยลำพังหรือใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ยังมีการใช้ร่วมกับยาแผนจีน ในช่วงที่เกิดโรคระบาดของโควิด-19 นี้ มีความจำเป็นที่ต้องนำยาบางอย่างมาใช้รักษาผู้ป่วย ในประเทศจีนได้วางแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคปอดอักเสบจากโควิด-19 ไว่ ซึ่งได้มีการปรับปรุงเรื่อยมาจนถึงฉบับที่ 7 (Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment, 7th edition–March 4, 2020) ในแนวทางดังกล่าวได้ระบุถึงยาที่นำมาใช้ไว้หลายตัวดังข้างล่างนี้ (ขนาดยาที่ระบุไว้เป็นขนาดสำหรับผู้ใหญ่) ได้แก่

- (1) อินเตอร์เฟียรอน-แอลฟา ขนาด 5 ล้านยูนิต (หรือเทียบเท่า) เติมน้ำปราศจากเชื้อปริมาตร 2 มิลลิลิตร สูดวันละ 2 ครั้ง
- (2) โลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ขนาด 400 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง ไม่เกิน 10 วัน
- (3) ไรบาวิริน แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง (แนะนำให้ใช้ร่วมกับอินเตอร์เฟียรอน หรือร่วมกับโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์) ไม่เกิน 10 วัน
- (4) คลอโรควินฟอสเฟต หากมีน้ำหนักตัวเกิน 50 กิโลกรัม รับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน หากมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม รับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ใน 2 วันแรก จากนั้นรับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน (ในวันที่ 3-7)
- (5) อาร์บิโดล รับประทานในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ไม่เกิน 10 วัน

ทั้งนี้ในการใช้ยาดังกล่าวข้างต้น ให้คำนึงถึงข้อควรระวังในการใช้ยา ข้อห้ามใช้ อาการไม่พึงประสงค์ และปฏิกิริยาระหว่างยา ของยาแต่ละชนิดซึ่งมีแตกต่างกันไป หากใช้ในหญิงมีครรภ์ให้เลือกยาที่เหมาะสมและคำนึงถึงอายุครรภ์ด้วย ขณะใช้ยาหากเกิดผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยทนไม่ได้ให้หยุดใช้ยานั้น นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันเกิน 2 ชนิด

เอกสารอ้างอิง

1. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PL, *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105933. Accessed: March 21, 2020.
2. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615. Accessed: March 21, 2020.
3. Lowe D. Covid-19 small molecule therapies, updated: March 18 2020. <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/03/06/covid-19-small-molecule-therapies-reviewed>. Accessed: March 23, 2020.
4. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020. doi:10.5582/ddt.2020.01012. Accessed: March 21, 2020.
5. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14:69-71.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30:269-71.
7. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. doi:10.1128/AAC.00399-20. Accessed: March 21, 2020.
8. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem* 2020; 21:730-8.
9. Cennimo DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment & management, updated: Mar 16, 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment>. Accessed: March 23, 2020.
10. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19), updated: March 8, 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Accessed: March 21, 2020.

11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020. doi:10.1186/s40779-020-00240-0. Accessed: March 21, 2020.
12. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins, study enrolling hospitalized adults with COVID-19 in Nebraska. News Releases, February 25, 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>. Accessed: March 23, 2020.
13. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>. Accessed: March 23, 2020.