การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19
ตอนที่ 3 : คลอโรควิน ไฮดรอกซีคลอโรควิน และยาอื่น

รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

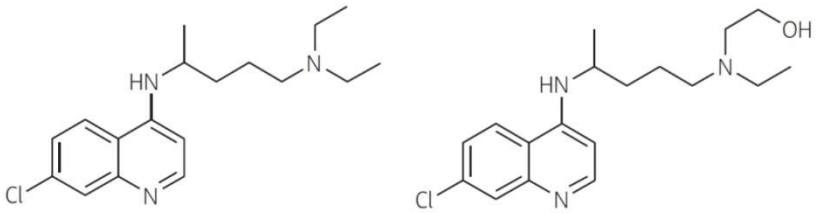
ปัจจุบันอยู่ในช่วงที่เกิดโรคระบาดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ หรือ “โควิด-19 (COVID-19)” ทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมาก ขณะนี้ยังไม่มียาใดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 และไม่มีวัคซีนใช้ การรักษาโควิด-19 เป็นแบบประคับประคองอาการตามวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน สำหรับรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานไม่เพียงพอที่จะช่วยชีวิต และเพื่อมนุษยธรรมอาจมีความจำเป็นต้องนำยาที่คาดว่ามีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 แต่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาในข้อบ่งใช้นี้มาใช้ก่อนเพื่อเป็นการช่วยชีวิต (compassionate use) ในจำนวนนี้มียาคลอโรควิน (รวมถึงไฮดรอกซีคลอโรควินซึ่งมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าคลอโรควิน) รวมอยู่ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลจนถึงปัจจุบันยังไม่ชัดเจนที่จะสนับสนุนทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินในการใช้รักษาโควิด-19 หลายหน่วยงานจึงกำลังเร่งทำการศึกษาทางคลินิกเพื่อนำมาสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเหล่านี้ ขณะเดียวกันองค์การอนามัยโลกได้ทำการศึกษาภายใต้ชื่อ “Solidarity Trial” เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาที่นำมาใช้รักษาโควิด-19 ซึ่งมียาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินอยู่ในการศึกษาด้วย ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปถึงการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19, ข้อมูลทั่วไปของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน, ข้อกังวลขณะนี้เกี่ยวกับการนำยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินมาใช้รักษาโควิด-19 และแผนการศึกษาทางคลินิกของยาคลอโรควิน ไฮดรอกซีคลอโรควิน และยาต้านไวรัสโควิด-19 ชนิดอื่น

การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19

โควิด-19 เป็นโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ เกิดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ คือ “2019-nCoV (2019 novel coronavirus)” หรือ “SARS-CoV-2” เริ่มเกิดการระบาดที่เมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน (Wuhan, China) เมื่อเดือนธันวาคมปี พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019) ปัจจุบันการระบาดยังดำเนินอยู่ในหลายประเทศ ผู้ป่วยมีอาการที่สำคัญคือ มีไข้ ไอ และหายใจลำบาก มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากเนื่องจากการหายใจล้มเหลวและอาการแทรกซ้อนอื่น ขณะนี้ยังไม่มียาใดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโควิด-19 และไม่มีวัคซีนใช้ ในการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 ยังคงดำเนินต่อไป ตัวอย่างยาที่มีศักยภาพในการรักษาโควิด-19 ซึ่งได้ทดลองใช้รักษาผู้ป่วยในช่วงที่เกิดการระบาดนี้แล้ว เช่น ฟาวิพิราเวียร์ (ดูข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/485 : ***การค้นคว้า***

ยาต้านไวรัสโควิด-19 ตอนที่ 1 : ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir)), เรมเดซิเวียร์ (ดูข้อมูลได้ที่ https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/487 : ***การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 ตอนที่ 2 : เรมเดซิเวียร์ (remdesivir) และยาอื่น***), โลพินาเวียร์ที่ให้ร่วมกับริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir), ไรบาวิริน (ribavirin), อินเตอร์เฟียรอน (interferon-alpha หรือ interferon-beta), อาร์บิดอล (arbidol), คลอโรควินฟอสเฟต (และรวมถึงไฮดรอกซีคลอโรควิน) นอกจากนี้ยังมียาอื่นอีกหลายชนิดที่กำลังการศึกษาถึงฤทธิ์ต้านไวรัสโควิด-19 เช่น กาลิเดซิเวียร์ (galidesivir) เป็นยาต้านไวรัสที่มีฤทธิ์กว้าง, ไอเวอร์เมกติน (ivermectin) เป็นยากำจัดปรสิตพวกเหา หิดและหนอนพยาธิ, นิโคลซาไมด์ (niclosamide) เป็นยากำจัดหนอนพยาธิ ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาเหล่านี้ให้ผลดีในการต้านไวรัสโควิด-19

ข้อมูลทั่วไปของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน



โครงสร้างทางเคมีของคลอโรควิน (chloroquine) และไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine)
[ที่มา: Zhou D, Dai SM, Tong Q. J Antimicrob Chemother 2020. doi:10.1093/jac/dkaa114]

คลอโรควินค้นพบเมื่อปี พ.ศ. 2477 และไฮดรอกซีคลอโรควินสังเคราะห์ได้ในปี พ.ศ. 2489 จึงเป็นยาที่ใช้กันมานานมากแล้ว ในทางยาผลิตคลอโรควินในรูปเกลือฟอสเฟตเป็นส่วนใหญ่ ส่วนไฮดรอกซีคลอโรควินผลิตในรูปเกลือซัลเฟตเป็นส่วนใหญ่ ยาทั้งสองชนิดมีโครงสร้างคล้ายกัน (ดูรูป) ต่างกันตรงที่หมู่ไฮดรอกซีซึ่งทำให้ไฮดรอกซีคลอโรควินมีเภสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ต่างจากคลอโรควิน โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าคลอโรควินจึงนิยมใช้มากกว่า คลอโรควินมีช่วงขนาดยาที่ถือว่าปลอดภัยเมื่อนำมาใช้ในคนแคบ (narrow therapeutic window) จึงเสี่ยงที่จะเกิดอาการพิษจากการใช้ยาเกินขนาด ซึ่งเป็นอันตรายอาจถึงเสียชีวิตได้ ก่อนหน้านี้การใช้คลอโรควินลดลงมาก แต่ช่วงที่มีการระบาดของโควิด-19 ได้เริ่มนำยานี้กลับมาใช้มากขึ้น คลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินใช้ประโยชน์ทางการแพทย์สำหรับป้องกันและรักษาโรคมาลาเรีย นอกจากนี้ยาดังกล่าวมีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกันและลดการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน จึงนำมาใช้รักษาโรคเอสแอลอี (systemic lupus

erythematosus) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) อีกด้วย นอกจากนี้คลอโรควินยังใช้รักษาฝีบิดในตับ (hepatic amoebiasis)

ขนาดยาคลอโรควินที่แนะนำให้ใช้ตามแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคปอดอักเสบจากโควิค-19 ฉบับที่ 7 ของประเทศจีน (Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment, 7th edition–March 4, 2020) ระบุขนาดคลอโรควินฟอสเฟตที่ให้กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ดังนี้ 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) ในขณะนี้ยังไม่มีขนาดยาที่ชัดเจนสำหรับไฮดรอกซีคลอโรควิน หากพิจารณาจากโมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อาศัยข้อมูลด้านสรีรวิทยา มีผู้แนะนำให้เริ่มด้วยขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง จากนั้นลดเหลือขนาด 200 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง อีก 4 วัน

เภสัชวิทยาของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน

มีการศึกษาในหลอดทดลองที่แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินในการต้านโคโรนาไวรัสบางสายพันธุ์รวมถึงไวรัสโควิด-19 (SARS–CoV-2) ด้วย กลไกการออกฤทธิ์ของยาอาจเกี่ยวข้องกับสิ่งเหล่านี้ (1) ขัดขวางไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮส (เช่นเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน) โดยขัดขวางการจับของโปรตีนเอสบนไวรัส (spike protein S) กับตัวรับ (angiotensin-converting enzyme 2 receptor หรือ ACE2 receptor) บนเซลล์โฮส, (2) ขัดขวางการเพิ่มจำนวนไวรัสโดยเพิ่มสภาพด่าง (เพิ่มพีเอช) ภายในเอนโดโซม (endosome) และไลโซโซม (lysosome), (3) ลดปฏิกิริยาการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางภูมิคุ้มกัน โดยลดการปลุกฤทธิ์ทีเซลล์ (T cell), ลดการปรากฏของซีดี 154 (CD154) และลดการสร้างสารไซโตไคน์ (cytokines) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1), อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6), ทีเอนเอฟ-แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha หรือ TNF-α) (ไซโตไคน์เป็นสารที่สร้างและหลั่งโดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากมีบทบาทเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันแล้วยังมีบทบาทด้านอื่นรวมถึงการเกิดการอักเสบ), และ (4) ยาขัดขวางการถอดรหัส (transcription) ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารไซโตไคน์ชนิดก่อการอักเสบ ด้วยเหตุนี้คลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินจึงยับยั้งไวรัสในขั้นตอนการเข้าสู่เซลล์ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส และยังอาจลดการเกิดภาวะพายุไซโตไคน์ (cytokine storm) ซึ่งภาวะนี้ทำให้เกิดกลุ่มอาการต่าง ๆ อันเกิดจากฤทธิ์ของไซโตไคน์ และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วยโควิด-19 เสียชีวิตได้

คลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เร็วและเกือบสมบูรณ์ ยากระจายสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ดีและสะสมได้ในเนื้อเยื่อ การกำจัดยาออกจากร่างกายเป็นไปได้ช้ามาก ยาถูกขับออกจากร่างกายทั้งในรูปเดิมและรูปที่เปลี่ยนสภาพไป คลอโรควินในขนาด 5 กรัมอาจทำให้เสียชีวิตได้ ในการใช้รักษาโควิค-19 ขนาดที่แนะนำให้รับประทาน 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นขนาดที่สูงมากเมื่อเทียบกับขนาดที่ใช้รักษาโรคมาลาเรีย จึงเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายหากใช้ยาต่อเนื่องหลายวัน อาการไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ที่อาจพบโดยเฉพาะเมื่อใช้เป็นเวลานานหรือใช้ในขนาดสูง เช่น เกิดอาการผิดปกติทางผิวหนัง เป็นพิษต่อหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ การสร้างเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดลดลง เกิดโรคของกล้ามเนื้อและเส้นประสาท กล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นพิษต่อตา กลัวแสง อาจเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันได้ (ซึ่งเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแม้จะพบได้น้อย) อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เกิดกับคลอโรควินได้มากกว่าไฮดรอกซีคลอโรควิน

ข้อกังวลขณะนี้เกี่ยวกับการนำยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินมาใช้รักษาโควิด-19

ขณะนี้ผลการศึกษาทางคลินิก (ทำการศึกษาในคน) ที่จะสนับสนุนด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินในการใช้รักษาโควิด-19 ยังไม่ชัดเจน แม้ว่าผลการศึกษาในหลอดทดลองจะพบว่ายามีประสิทธิภาพดีต่อเชื้อไวรัสโควิด19- แต่ไม่ได้เป็นสิ่งยืนยันเสมอไปว่าจะให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย จากข้อมูลในอดีตยาต้านไวรัสอีโบลาให้ผลดีในขั้นตอนก่อนมีการศึกษาในคน ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาในหลอดทดลองหรือในสัตว์ทดลอง แต่กลับให้ผลไม่ดีเมื่อทำการศึกษาทางคลินิก ในกรณีของคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินแม้มีข้อมูลว่ายาช่วยลดความรุนแรงของปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิด19- และบางการศึกษาพบว่าให้ผลดีขึ้นหากใช้ร่วมกับอะซิโทรไมซิน (azithromycin) ซึ่งเป็นยาต้านแบคทีเรีย แต่การศึกษาเหล่านั้นทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย บางการศึกษาไม่ได้บอกถึงวิธีการที่ชัดเจน อีกทั้งไม่มีกลุ่มควบคุมที่ดีพอเพื่อนำมาเปรียบเทียบ ข้อมูลที่ได้จึงไม่เพียงพอที่จะยืนยันประสิทธิผลของยา นอกจากนี้การใช้ยาในขนาดสูงทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ง่าย โดยเฉพาะความเป็นพิษต่อตาและความเป็นพิษต่อหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการใช้ร่วมกับอะซิโทรไมซิน เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีข้อมูลว่าในบางประเทศ เช่น สวีเดนต้องหยุดใช้คลอโรควินชั่วคราวในหลายโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการเกิดตะคริวและรบกวนการมองเห็น ด้วยเหตุนี้จึงมีการเรียกร้องให้มีการศึกษาทางคลินิกอย่างมีแบบแผนที่ดีเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยาดังกล่าว ขณะนี้หลายหน่วยงานรวมถึงองค์การอนามัยโลก (WHO) กำลังดำเนินการศึกษาอยู่ นอกจากนี้การที่ยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินมีราคาไม่แพงเมื่อเทียบกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น หากมีการใช้กันมากในขณะนี้ อาจนำไปสู่การขาดแคลนยาสำหรับใช้รักษาโรคที่ต้องพึ่งยาดังกล่าว เช่น โรคเอสแอลอี, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

แผนการศึกษาทางคลินิกของยาคลอโรควิน (รวมถึงไฮดรอกซีคลอโรควิน) และยาต้านไวรัสไวรัสโควิด-19 ชนิดอื่น

ในการศึกษาทางคลินิกของยาต่าง ๆ ที่จะนำมาใช้รักษาโควิด-19 ควรทำในช่วงที่มีการระบาดอย่างหนัก เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เพียงพอสำหรับการประเมินผล ขณะนี้มีหลายหน่วยงานได้ทำการศึกษาทางคลินิกของยาหลายชนิดรวมถึงคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน ในจำนวนนี้รวมถึงการศึกษาที่ชื่อ “Solidarity Trial” (หมายถึง “การทดลองอันเป็นน้ำหนึ่งใจเดียวกัน” หรือ “การทดลองอันสมัครสมานสามัคคี”) ขององค์การอนามัยโลกโดยความร่วมมือของหลายประเทศที่มีผู้ป่วยโควิด-19 รวมถึงประเทศไทยด้วย ยิ่งมีผู้ป่วยจำนวนมากผลการศึกษายิ่งน่าเชื่อถือ ในการศึกษานี้เพื่อความรวดเร็วจะลดงานบางอย่างที่เป็นเอกสารลง ยาที่นำมาศึกษาจะคัดเลือกยาที่ให้ผลการศึกษาดีทั้งในหลอดทดลอง ในสัตว์ทดลองและในการศึกษาทางคลินิกที่ทำมาแล้วในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก ได้แก่ คลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน (ใช้อย่างใดอย่างหนึ่ง), เรมเดซิเวียร์ (remdesivir) เป็นยาที่เคยใช้รักษาโรคอีโบลา, โลพินาเวียร์ที่ให้ร่วมกับริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir) ยาสูตรผสมนี้ใช้รักษาโรคเอดส์ และโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ที่ให้ร่วมกับอินเตอร์เฟียรอน-เบตา-1 เอ (interferon-beta-1a) ซึ่งยาชนิดหลังนี้ใช้รักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) โดยจะเปรียบเทียบการใช้ยาทั้ง 4 สูตร กับวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน โดยจะประเมินประสิทธิภาพของยาในการลดความรุนแรงของโรคและลดอัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาตามวิธีการมาตรฐานของแต่ละประเทศ การศึกษาทำในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป แบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่มแต่ไม่ได้ปกปิดชื่อยา (randomized, non-blinded trial) เริ่มทำการศึกษาเมื่อเดือนมีนาคม ขณะนี้การศึกษาดำเนินอยู่ และข้อมูลเมื่อวันที่ 8 เมษายน พ.ศ. 2563 มีประเทศต่าง ๆ เข้าร่วมกว่า 90 ประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother 2020. doi:10.1093/jac/dkaa114. Accessed: April 13, 2020.
2. Yazdany J, Kim AHJ. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19, pandemic: what every clinician should know. Ann Intern Med 2020. doi:10.7326/M20-1334. Accessed: April 13, 2020.
3. 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.

4. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. BMJ 2020. doi:10.1136/bmj.m1432. Accessed: April 13, 2020.
5. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14:72-3.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Accessed: April 15, 2020.
7. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. Cell Discov 2020. doi:10.1038/s41421-020-0156-0. Accessed: April 15, 2020.
8. Mégarbane B.Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. Clin Toxicol 2020. doi:10.1080/15563650.2020.1748194. Accessed: April 15, 2020.
9. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. Science 2020; 367:1412-3.
10. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. Accessed: April 15, 2020.
11. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005. Accessed: April 15, 2020.
12. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. BJGP Open 2020. doi:10.3399/bjgpopen20X101069. Accessed: April 15, 2020.
13. Keshtkar-Jahromi M, Bavari S. A call for randomized controlled trials to test the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine as therapeutics against novel coronavirus disease (COVID-19). Am J Trop Med Hyg 2020. doi:10.4269/ajtmh.20-0230. Accessed: April 15, 2020.

14. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. Accessed: April 15, 2020.
15. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, Diconne É, Louf-Durier A, Lachand R, et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. Clin Infect Dis 2020. Doi:10.1093/cid/ciaa394. Accessed: April 15, 2020.
16. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. Drug Saf 2018; 41:919-31.
17. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments. Accessed: April 15, 2020.
18. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. Antiviral Res 2020. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787. Accessed: April 15, 2020.
19. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. ACS Infect Dis 2020. doi:10.1021/acsinfecdis.0c00052. Accessed: April 15, 2020.