

## การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 ตอนที่ 4 : กลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี โมลนูพิราเวียร์ และยาอื่น

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์  
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โควิด-19 (COVID-19) เป็นโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ เกิดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ คือ “2019-nCoV (2019 novel coronavirus)” หรือ “SARS-CoV-2” เริ่มเกิดการระบาดที่เมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน (Wuhan, China) เมื่อเดือนธันวาคมปี พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019) ปัจจุบันยังคงมีการระบาดอย่างกว้างขวางในหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย อีกทั้งยังพบการกลายพันธุ์อย่างรวดเร็วของไวรัสที่ก่อโรค ผู้ป่วยโควิด-19 มีอาการเกิดขึ้นได้หลายอย่าง เช่น มีไข้ ไอ หายใจลำบาก ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ จมูกไม่ได้กลิ่น เจ็บคอ ปอดอักเสบ อ่อนล้า คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเดินรุนแรง หรือบางรายอาจไม่แสดงอาการใด กรณีที่ผู้ป่วยไม่แสดงอาการใด อาจทำให้ตัวผู้ป่วยเองรวมถึงคนรอบข้างขาดความระมัดระวังและอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้โรครมีการระบาดรุนแรงขึ้น อาการของโรคเกิดภายใน 2-14 วันหลังจากได้รับเชื้อ SARS-CoV-2 มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากเนื่องจากการหายใจล้มเหลวและอาการแทรกซ้อนอื่น การคิดค้นยาต้านไวรัสเพื่อกำจัดไวรัสต้นเหตุและการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันโรคดำเนินอยู่อย่างต่อเนื่อง กรณีที่เกี่ยวกับยาต้านไวรัสโควิด-19 นั้นขณะนี้มียาหลายชนิดที่นำมาใช้แล้ว บางชนิดได้รับอนุมัติทะเบียนแบบสมบูรณ์หรือเต็มรูปแบบ (full authorization) บางชนิดได้รับการอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน (emergency use authorization) เป็นการชั่วคราวโดยที่ยาเหล่านั้นยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียน และบางชนิดนำมาใช้เพื่อมนุษยธรรมในรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานไม่เพียงพอที่จะช่วยชีวิตและไม่มียาอื่นที่จะใช้ (compassionate use) โดยที่ยาเหล่านั้นยังไม่ได้รับอนุมัติให้นำมาใช้ นอกจากนี้ยังมียาต้านไวรัสอีกมากมายที่ระหว่างการศึกษทางคลินิกเพื่อนำมาใช้รักษาโควิด-19 ในบทความนี้จะกล่าวถึงยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ยาโมลนูพิราเวียร์ และยาอื่นบางชนิด ที่การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 กำลังดำเนินการอยู่

### ความเป็นมาของการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19

ยาด้านไวรัส (antivirals) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อไวรัสก่อโรค จึงให้ยาหลังจากเกิดการติดเชื้อแล้วเพื่อใช้รักษาโรค ต่างจากวัคซีนที่ออกฤทธิ์กระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสจึงเป็นการป้องกันไม่ให้เป็นโรค ด้วยเหตุนี้ยาด้านไวรัสจึงไม่อาจใช้ทดแทนการให้วัคซีน ยาด้านไวรัสออกฤทธิ์ขัดขวางการเจริญและการเพิ่มจำนวนของไวรัส โดยยาอาจไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส (RNA polymerase หรือ RNA replicase) ซึ่งเอนไซม์นี้มีความสำคัญในการเพิ่มจำนวนไวรัส หรือยาไปขัดขวางไม่ให้ไวรัสเข้าสู่ภายในเซลล์โฮสต์ เช่นเซลล์ที่ทางเดินหายใจของคน (การเจริญและการเพิ่มจำนวนของไวรัสเกิดขึ้นภายในเซลล์โฮสต์) หรือยาทำให้เกิดสร้างสารพันธุกรรมชนิดกลายพันธุ์ทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ หรือยาอาจออกฤทธิ์อย่างอื่น สิ่งเหล่านี้ทำให้ไวรัสไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้

ในช่วงที่มีการระบาดของโควิด-19 มีนักวิจัยหลายกลุ่มได้คิดค้นยาต้านไวรัสโควิด-19 ซึ่งการคิดค้นอาจเริ่มต้นจากสารชนิดใหม่และนำยาที่มีใช้อยู่แล้วมาศึกษาต่อยอด ทำให้ขณะนี้มียาต้านไวรัสโควิด-19 ออกมาใช้ภายใต้การอนุญาตให้ใช้ในหลายลักษณะดังกล่าวข้างต้น ตัวอย่างยาต้านไวรัสโควิด-19 ที่นำมาใช้แล้ว เช่น ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir), เรมเดซิเวียร์ (remdesivir), คลอโรควินฟอสเฟต (chloroquine phosphate), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine), โลพินาเวียร์ที่ให้ร่วมกับริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir), ไรบาวิริน (ribavirin), อินเตอร์เฟียร์ออน (interferon-alpha หรือ interferon-beta), อูมิฟีโนเวียร์ (umifenovir) รวมถึงยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีและยาอื่นบางชนิดที่จะกล่าวในบทความนี้

## ก่อนนำยามาใช้ต้องผ่านการศึกษทางคลินิก

การศึกษทางคลินิกหรือการทดลองทางคลินิก (clinical study หรือ clinical trial) เป็นการศึกษาการใช้ยาในคน ซึ่งก่อนถึงขั้นตอนนี้จะผ่านการศึกษาในหลอดทดลองและการศึกษาในสัตว์ทดลองมาแล้ว โดยทั่วไปก่อนวางจำหน่ายยาจะผ่านการศึกษทางคลินิก 3 ระยะ ได้แก่ การศึกษทางคลินิกระยะที่ 1 (phase 1 clinical trial) ทดลองใช้ยากับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวนไม่มาก เพื่อศึกษาด้านความปลอดภัยของยาและศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ (เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยาภายในร่างกายและการขับถ่ายยา) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวัดระดับยาในเลือด จากนั้นเข้าสู่การศึกษทางคลินิกระยะที่ 2 (phase 2 clinical trial) โดยเริ่มทดลองให้ยากับผู้ป่วยจำนวนไม่มาก เพื่อประเมินด้านประสิทธิภาพในการรักษาโรคพร้อมทั้งหาขนาดยาที่เหมาะสม และประเมินด้านความปลอดภัย (ดูผลไม่พึงประสงค์ของยา) หากพบว่ายามีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยจึงเข้าสู่การศึกษทางคลินิกระยะที่ 3 (phase 3 clinical trial) โดยทดลองให้ยากับผู้ป่วยจำนวนมาก จึงทำการศึกษาในวงกว้างครอบคลุมผู้ป่วยที่กระจายอยู่หลายแห่ง (multicenter) เพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้นมาสนับสนุนด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ผลการศึกษาต่าง ๆ เหล่านี้รวมถึงข้อมูลด้านอื่นจะผ่านการประเมินจากหน่วยงานที่กำกับดูแลด้านยาก่อนการอนุมัติทะเบียนให้วางจำหน่าย ดังนั้นกว่าที่ยาแต่ละตำรับจะวางจำหน่ายได้จึงใช้เวลานาน อย่างไรก็ตามในบางสถานการณ์ที่มีความจำเป็นต้องรีบใช้ยาจะมีช่องทางเร่งด่วนในการอนุมัติทะเบียนหรืออาจอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉินเป็นการชั่วคราว

สำหรับยาต้านไวรัสโควิด-19 ที่จะกล่าวถึงข้างล่างนี้ การศึกษทางคลินิกระยะที่ 3 ยังคงดำเนินอยู่ และยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ได้รับอนุมัติให้ใช้กรณีฉุกเฉินแล้วในบางประเทศ

## 1. กลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies)

ยา “โมโนโคลนอลแอนติบอดี” คืออะไร?

ยา “โมโนโคลนอลแอนติบอดี” หรือยา “แอนติบอดีโคลนเดี่ยว” เป็นยาชีววัตถุ (biological drugs หรือ biologics) ผลิตด้วยกรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพ มีโครงสร้างเป็นสารภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีชนิดที่มีความจำเพาะในการจับกับอีพิโทป (epitope) บนผิวของโมเลกุลแอนติเจน (อีพิโทปเป็นชิ้นส่วนจำเพาะบนผิวของโมเลกุลแอนติเจนซึ่งรับรู้ได้ด้วยระบบภูมิคุ้มกัน และเป็นชิ้นส่วนที่โมเลกุลของแอนติบอดีใช้จับกับแอนติเจนนั้น

แอนติเจนชนิดหนึ่ง ๆ สามารถมีอีพิโทปได้หลายแห่งและหลายแบบ ทำให้สามารถจับกับแอนติบอดีได้หลายชนิดที่ต่างกัน) ชื่อสามัญของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีจะลงท้ายด้วย “แมบ (mab)” ซึ่ง “mab” เป็นคำย่อของ “monoclonal antibody” ดังชื่อยาในบทความนี้ ได้แก่ คาซิริวิแมบ (casirivimab), อิมเดวิแมบ (imdevimab), โซโทรวิแมบ (sotrovimab), แบมลานิวิแมบ (bamlanivimab) และเอทีซีวีแมบ (etesevimab)

### การออกฤทธิ์ต้านไวรัสโควิด-19 ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี

ยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์จับกับอีพิโทปที่จำเพาะบนผิวของโมเลกุลแอนติเจนซึ่งได้แก่สไปก์โปรตีนหรือโปรตีนเอส (spike protein S) บนไวรัสโควิด-19 จึงขัดขวางการจับของสไปก์โปรตีนกับตัวรับชนิดเอซีอี 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptor หรือ ACE2 receptor) บนเซลล์โฮสต์ (เช่นเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน) ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์โฮสต์ หรือยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดเมื่อจับกับอีพิโทปแล้วไม่ได้ขัดขวางการจับของสไปก์โปรตีนกับตัวรับชนิดเอซีอี 2 แต่ขัดขวางขั้นตอนการผ่านเซลล์เมมเบรน เมื่อไวรัสเข้าสู่ภายในเซลล์โฮสต์ไม่ได้จึงไม่อาจดำรงชีพได้ (การเจริญและการเพิ่มจำนวนของไวรัสเกิดขึ้นภายในเซลล์โฮสต์ ดังที่กล่าวข้างต้น)

### ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน

แม้ว่าการฉีดวัคซีนจะเป็นวิธีป้องกันโควิด-19 ที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด แต่มีคนจำนวนหนึ่งได้รับวัคซีนยังไม่ครบหรือได้รับครบแล้วแต่สร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่เต็มที่ หากได้รับเชื้อจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ ทำให้บางประเทศอนุญาตให้ใช้ยาต้านไวรัสที่ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนและยังอยู่ในการศึกษาทางคลินิกให้สามารถนำมาใช้ในกรณีฉุกเฉินเป็นการชั่วคราวได้ ซึ่งการอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉินนี้สามารถยกเลิกหรือเปลี่ยนเงื่อนไขการใช้ได้ทันทีหากพบว่ายาไม่มีประสิทธิภาพหรือยาไม่ปลอดภัย เช่นในประเทศสหรัฐอเมริกามีการอนุมัติยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จะกล่าวถึงข้างล่างนี้ให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน ภายใต้เงื่อนไขว่าใช้เพื่อรักษาโควิด-19 ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวไม่น้อยกว่า 40 กิโลกรัมภายหลังตรวจพบเชื้อไวรัสโควิด-19 ด้วยวิธีอาร์ที-พีซีอาร์ (RT-PCR test หรือ reverse transcription polymerase chain reaction test) และมีการเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะรุดหน้าสู่ความรุนแรงจนต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสี่ยงที่จะเสียชีวิต ซึ่งจะให้ยาโดยเร็วหลังตรวจพบเชื้อหรืออย่างช้าไม่เกิน 10 วันหลังเริ่มมีอาการ ทั้งนี้ไม่ใช้กับผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการหนักอยู่แล้วซึ่งรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลหรือผู้ที่ต้องให้ออกซิเจน ยาบางชนิดใช้ร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัส

**1. คาซิริวิแมบ (casirivimab) ร่วมกับอิมเดวิแมบ (imdevimab)** ของบริษัทรีเจนเนอรอนฟาร์มาซูติคอล (Regeneron Pharmaceuticals) ผลิตในรูปยาฉีด สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ยาร่วมกันในขนาด 600 มิลลิกรัมเท่ากัน ยาแต่ละชนิดออกฤทธิ์จับจำเพาะกับอีพิโทปคนละแห่งกันและไม่คาบเกี่ยวกัน (non-overlapping epitopes) ทำให้ขัดขวางการจับของสไปก์โปรตีนกับตัวรับชนิดเอซีอี 2 บนเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน (ดูหัวข้อ การออกฤทธิ์ต้านไวรัสโควิด-19 ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี) การใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันในขนาดที่กล่าวข้างต้นยังอนุญาตให้ใช้ในกรณีฉุกเฉินเพื่อป้องกันโรครายหลังการสัมผัสกับผู้ติดเชื้อ (post-

exposure prophylaxis) โดยใช้กับผู้ที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว 2 สัปดาห์แต่การกระตุ้นภูมิคุ้มกันเกิดไม่เพียงพอ หรือผู้ที่คาดว่าน่าจะสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่เพียงพอ เช่น ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โดยบุคคลเหล่านี้ได้ผ่านการสัมผัสกับผู้ติดเชื้อหรือมีความเสี่ยงสูงในการได้สัมผัสกับผู้ติดเชื้อ หากต้องสัมผัสกับผู้ติดเชื้อเป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ ให้ยาซ้ำได้ทุก 4 สัปดาห์ ในขนาดยาลดลงครึ่งหนึ่งเหลืออย่างละ 300 มิลลิกรัม ทั้งนี้จะไม่ใช้ยาเหล่านี้เพื่อป้องกันโรคหากยังไม่ได้สัมผัสกับผู้ติดเชื้อ (pre-exposure prophylaxis) และยาเหล่านี้ไม่อาจใช้ทดแทนการฉีดวัคซีน

**2. โซโทรวิแมบ (sotrovimab)** ของบริษัทแกล็กโซสมิทไคลน์ (GlaxoSmithKline) ผลิตในรูปยาฉีด ให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 500 มิลลิกรัม ยาออกฤทธิ์จับกับอีพิโทปที่จำเพาะและเป็นชนิดที่มีความคงตัวสูง (conserved epitope) ซึ่งอยู่บนผิวของสไปก์โปรตีน ยาไม่ได้ขัดขวางการจับของสไปก์โปรตีนกับตัวรับชนิดเอสอี 2 แต่ขัดขวางขั้นตอนการผ่านเซลล์เมมเบรน ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน ไวรัสจึงไม่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้

**3. แบมลานิวแมบ (bamlanivimab) และเอทีซีวีแมบ (etesevimab)** ของบริษัทแอบเซลล์เอราไบโอโลจิกส์ (AbCellera Biologics) ร่วมกับบริษัทอีไลลิลลี (Eli Lilly) ผลิตในรูปยาฉีด ให้ยาร่วมกันโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ แบมลานิวแมบให้ในขนาด 700 มิลลิกรัม ส่วนเอทีซีวีแมบให้ในขนาด 1,400 มิลลิกรัม ยาแต่ละชนิดออกฤทธิ์จับจำเพาะกับอีพิโทปคนละแห่งแต่คาบเกี่ยวกัน (overlapping epitopes) ทำให้ขัดขวางการจับของสไปก์โปรตีนกับตัวรับชนิดเอสอี 2 บนเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดนี้ให้ผลไม่ดีในการรักษาโควิด-19 จากเชื้อสายพันธุ์แกมมา (Gamma: P.1) และสายพันธุ์เบตา (Beta: B.1.351) ดังนั้นช่วงที่มีการระบาดอย่างหนักของไวรัสสายพันธุ์ดังกล่าวจะหยุดการใช้ยาเหล่านี้

ด้านผลไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ในเบื้องต้นพบว่าการฉีดเข้าใต้ผิวหนังอาจเกิดรอยขีดและแดงตรงตำแหน่งที่ฉีด ส่วนการให้ยาทางหลอดเลือดดำอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ เช่น คัน ผื่นขึ้น ลมพิษ ร้อนวูบวาบ มีไข้ หายใจถี่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง คลื่นไส้ ซึ่งผลไม่พึงประสงค์ไม่ได้จำกัดเพียงแค่นี้ที่กล่าวข้างต้น อาจพบผลไม่พึงประสงค์อย่างอื่นได้เมื่อมีการใช้ยาในวงกว้าง

## 2. โมลนูพิราเวียร์ (molnupiravir)

**ข้อมูลทั่วไป** โมลนูพิราเวียร์ (ชื่ออื่น: MK-4482, EIDD-2801) ของบริษัทเมอร์ค (Merck) ยานี้พัฒนาโดยมหาวิทยาลัยเอมอรี (Emory University) ในประเทศสหรัฐอเมริกา เดิมพัฒนายานี้เพื่อใช้รักษาโรคไขหวัดใหญ่ ต่อมามีการศึกษาเพื่อใช้กับโควิด-19 โมลนูพิราเวียร์เป็นยาด้านไวรัสชนิดรับประทาน ผลิตในรูปยาแคปซูล ยาถูกดูดซึมดีจากทางเดินอาหาร ยานี้อยู่ในรูปโปรดรัก (prodrug) (ซึ่ง “โปรดรัก” หมายถึงยาที่ยังไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์เพียงเล็กน้อย) ภายหลังรับประทานจึงถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือเอ็น-ไฮดรอกซีไซโตซีน (N-hydroxycytidine หรือ  $\beta$

-d-N4-hydroxycytidine หรือ NHC) ทำให้เอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรสของไวรัสนำสารนี้ไปสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอชนิดกลายพันธุ์ ทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้อีกต่อไป

**การศึกษาทางคลินิก** เดิมมีศึกษาการใช้ยานี้เพื่อรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการมากและรักษาตัวในโรงพยาบาล แต่ยาให้ผลไม่ดีและต้องใช้ในขนาดสูง ต่อมาจึงมีการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเล็กน้อยเพื่อลดความเสี่ยงที่โรคจะรุดหน้าสู่ระยะรุนแรงจนต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศอินเดีย ศึกษาในผู้ป่วยรวม 1,218 คนที่มีอาการเล็กน้อยซึ่งเป็นมาแล้วไม่เกิน 5 วันและตรวจพบเชื้อด้วยวิธีอาร์ที-พีซีอาร์ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน เพื่อให้ยาโมลนูพิราเวียร์ร่วมกับการรักษาที่เป็นมาตรฐาน เปรียบเทียบกับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (ไม่ได้รับยานี้) โดยให้ยาในขนาด 800 มิลลิกรัมรับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน ในเบื้องต้นประเมินผลในผู้ป่วย 741 คน พบว่าในวันที่ 5 ของการรักษามีจำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลลบเมื่อตรวจเชื้อด้วยวิธีอาร์ที-พีซีอาร์ในกลุ่มที่ได้รับโมลนูพิราเวียร์ 77.35% เทียบกับ 26.07% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ซึ่งจะเห็นได้ว่ายาช่วยกำจัดไวรัสได้เร็ว การกำจัดไวรัสดีขึ้นเรื่อย ๆ ในทั้งสองกลุ่ม จำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลลบเมื่อตรวจเชื้อในวันที่ 10 ของการรักษาพบในกลุ่มที่ได้รับโมลนูพิราเวียร์ 94.03% เทียบกับ 57.20% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว และในวันที่ 14 ของการรักษาพบในกลุ่มที่ได้รับโมลนูพิราเวียร์พบ 97.01% เทียบกับ 85.21% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ความแตกต่างเหล่านี้มีนัยสำคัญทางสถิติแม้ตรวจเชื้อในวันที่ 14 ของการรักษา

### 3. ยาอื่นที่อยู่ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

#### ไนตาซอกซาไนด์ (nitazoxanide)

ไนตาซอกซาไนด์เป็นยาชนิดรับประทานที่มีใช้อยู่แล้ว ใช้รักษาโรคอุจจาระร่วงที่เกิดจากจุลชีพจำพวกปรสิตเซลล์เดี่ยวกลุ่มโปรโตซัว (โรค cryptosporidiosis และโรค giardiasis) โดยใช้กับเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่ ในการศึกษาเพื่อใช้กับผู้ป่วยโควิด-19 นั้น ผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในประเทศบราซิลที่ศึกษาในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปจำนวน 392 คนที่มีอาการเล็กน้อย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไนตาซอกซาไนด์ 500 มิลลิกรัมรับประทานวันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 5 วันช่วยทุเลาอาการได้ไม่แตกต่างกับจากยาหลอก แต่ปริมาณไวรัสในกลุ่มที่ได้รับยาพบน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างชัดเจนและขนาดยาดังกล่าวมีความปลอดภัย ส่วนการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 เปรียบเทียบการใช้ยานี้กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางและมีอาการมาไม่เกิน 3 วัน โดยให้ยานี้ในขนาด 300 มิลลิกรัมในรูปยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (extended-release tablets) รับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา 1,092 คน อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ในเบื้องต้นประเมินผลในผู้ป่วย 379 คน พบว่ายาช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ 85% ของผู้ป่วย (ความรุนแรงของโรคพบ 0.5% ในกลุ่มที่ได้รับยาและพบ 3.6% ในกลุ่มยาหลอก) และผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี ผลไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับไนตาซอกซาไนด์พบไม่ต่างจากกลุ่มยาหลอก มีเพียงอาการท้องเดินที่พบได้มากกว่า (3.4% เทียบกับ 2.2%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

## เอนโซวิเบป (ensovibep)

เอนโซวิเบป (ชื่ออื่น: MP0420) เป็นยาชีววัตถุประเภทโปรตีนลูกผสม (fusion protein) ผลิตโดยกรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพ พัฒนาโดยบริษัทโนวาร์ติส (Novartis) ร่วมกับบริษัทโมเลคิวลาร์พาร์ทเนอร์ส (Molecular Partners) โครงสร้างยามีหน่วยย่อย (domain) ที่สามารถจับกับอีพิโทปเดียวกันบนสไปก์โปรตีนโดยจับได้ถึง 3 แห่ง จึงเป็นการจับอย่างเหนียวแน่นและเพิ่มประสิทธิภาพในการขัดขวางไม่ให้สไปก์โปรตีนไปจับกับตัวรับเอซีอี-2 บนเซลล์ที่ทางเดินหายใจคน ให้ยาทางหลอดเลือดดำซึ่งผู้ป่วยต้องมาโรงพยาบาล ส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 3 ทำในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 1,000 คน เพื่อศึกษา ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเอนโซวิเบปที่ให้เข้าหลอดเลือดดำในวันแรกครั้งเดียวเปรียบเทียบกับการให้ ยาหลอก พร้อมทั้งหาขนาดยาที่เหมาะสม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานร่วมด้วย (รวมถึงการได้รับ ยาแอมเดซิเวียร์) ในเบื้องต้นจะประเมินผลใน 300 คน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2/3 ที่ทำในผู้ป่วย นอก 2,100 คน เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันไม่ให้โรครุดหน้าสู่ระยะรุนแรงและความปลอดภัยของยานี้ที่ ให้เข้าหลอดเลือดดำในวันแรกครั้งเดียว ซึ่งขณะนี้การศึกษากำลังดำเนินอยู่

## ไอเวอร์เมกติน (ivermectin)

ไอเวอร์เมกตินเป็นยาชนิดรับประทานที่มีใช้อยู่แล้ว ยานี้ใช้กำจัดปรสิตพวกเหา ทืดและหนอนพยาธิ ผล การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาให้ผลดีในการต้านไวรัสโควิด-19 ยาออกฤทธิ์ได้หลายอย่าง เช่น ยับยั้งไม่ให้ไวรัส เข้าสู่ภายในเซลล์โฮสต์ รบกวนการสร้างสารพันธุกรรมของไวรัส นอกจากนี้ยังอาจช่วยลดความรุนแรงของโรคโดย การยับยั้งฤทธิ์ของสารก่อการอักเสบบางชนิด แต่ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ผ่านมายังไม่ชัดเจนว่า ยานี้มีประสิทธิภาพหรือไม่ อย่างไรก็ตามบางประเทศมีการนำยามาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ขณะนี้มีการ ศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 หลายการศึกษา ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและการศึกษาทำอย่างมีแบบแผนมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 4 ในประเทศมาเลเซีย โดยศึกษาในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีความเสี่ยงสูง จำนวน 500 คน รับประทานขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 5 วันร่วมกับการรักษาที่เป็นมาตรฐาน เปรียบเทียบกับการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ขณะนี้การศึกษายังคงดำเนินอยู่

## เอกสารอ้างอิง

1. Cennimo DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), updated August 18, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-print>. Accessed: August 20, 2021.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines, updated: August 25, 2021. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> . Accessed: August 26, 2021.

3. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of Regen-cov<sup>tm</sup> (casirivimab and imdevimab). <https://www.regeneron.com/downloads/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>. Accessed: August 20, 2021.
4. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. <https://www.fda.gov/media/149534/download>. Accessed: August 20, 2021.
5. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. <https://www.fda.gov/media/145802/download>. Accessed: August 20, 2021.
6. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, *et al.* Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2021. doi: 10.1128/AAC.02428-20. Accessed: August 20, 2021.
7. Molnupiravir for the treatment of COVID-19. Project ID: RCR19. Monitoring report, version 6.0, May 2021. [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19\\_RCR19\\_Molnupiravir\\_v.6.0.pdf](https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR19_Molnupiravir_v.6.0.pdf). Accessed: August 20, 2021.
8. Hetero announces interim clinical results from phase III clinical trials of molnupiravir conducted in India, July 9, 2021. [https://www.heteroworld.com/images/Press\\_Release\\_Molnupiravir\\_Interim\\_Clinical\\_Results\\_Final\\_090721.pdf](https://www.heteroworld.com/images/Press_Release_Molnupiravir_Interim_Clinical_Results_Final_090721.pdf). Accessed: August 20, 2021.
9. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Melo-Junior MAC, Tierno PFGMM, Moura MA, *et al.* Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2021. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. Accessed: August 20, 2021.
10. Trial to evaluate efficacy and safety of nitazoxanide in the treatment of mild or moderate COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04486313>. Accessed: August 20, 2021.
11. Romark announces initial results of phase 3 clinical trial of NT-300 tablets for the treatment of COVID-19. <https://www.romark.com/romark-announces-initial-results-of-phase-3-clinical-trial-of-nt-300-tablets-for-the-treatment-of-covid-19/>. Accessed: August 20, 2021.
12. Molecular Partners and Novartis announce inclusion of COVID-19 antiviral candidate, ensovibep, in NIH-sponsored ACTIV-3 trial.

<https://www.biospace.com/article/releases/molecular-partners-and-novartis-announce-inclusion-of-covid-19-antiviral-candidate-ensovibep-in-nih-sponsored-activ-3-trial/>.

Accessed: August 20, 2021.

13. Novartis and Molecular Partners announce start of EMPATHY clinical trial for ensovibep for the treatment of COVID-19. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-and-molecular-partners-announce-start-empathy-clinical-trial-ensovibep-treatment-covid-19>. Accessed: August 20, 2021.
14. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, *et al*. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325:1426-35.
15. Garegnani LI, Madrid E, Meza N. Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19. *BMJ Evid Based Med* 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111678. Accessed: August 20, 2021.
16. Zaidi AK, Dehgani-Mobaraki P. The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2: an evidence-based clinical review article. *J Antibiot (Tokyo)* 2021. doi: 10.1038/s41429-021-00430-5. Accessed: August 20, 2021.
17. Ivermectin treatment efficacy in Covid-19 high risk patients (I-TECH). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04920942. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04920942>. Accessed: August 20, 2021.