

นิพนธ์ต้นฉบับ

เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์กับการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วยโควิด 19 ในกลุ่มผู้ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย

สุพรรณษา ศักดิ์ระพี, พบ., อริศรา ศิริวิริยะกุล, พบ., วว.เวชศาสตร์ครอบครัว

หน่วยเวชศาสตร์ครอบครัว ภาควิชาเวชศาสตร์เขตนเมือง คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร

ผู้รับผิดชอบบทความ:

อริศรา ศิริวิริยะกุล, พบ.,
หน่วยเวชศาสตร์ครอบครัว
ภาควิชาเวชศาสตร์เขตนเมือง
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
กรุงเทพมหานคร 10300,
ประเทศไทย

Email: Arissara.s@nmu.ac.th

Received: January 10, 2023;

Revised: January 27, 2023;

Accepted: February 24, 2023

บทคัดย่อ

ที่มา: ผู้ป่วยโควิด 19 ส่วนใหญ่ยังไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ตามแนวทางเวชปฏิบัติของไทยในช่วงเดือนพฤษภาคมถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ได้แนะนำให้ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรและในช่วงปลายเดือนกรกฎาคมถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ได้แนะนำให้ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์เป็นยาหลักในการรักษา จึงศึกษาวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาระหว่างยาทั้งสองในผู้ป่วยโควิด 19 กลุ่มนี้

รูปแบบวิจัย: การศึกษาแบบกลุ่มย้อนหลัง

วิธีการ: ผู้ป่วยโควิด 19 กลุ่มไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยจำนวน 398 คน ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือยาฟาวิพิราเวียร์อย่างใดอย่างหนึ่ง เปรียบเทียบอัตราการหายป่วยและอัตราการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์รักษาหายคิดเป็นร้อยละ 99.1 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรรักษาหายคิดเป็นร้อยละ 95.1 ผู้ป่วยที่ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์รักษาหายมากกว่ากลุ่มที่ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจร 1.05 เท่า ($p = 0.38$) โดยอัตราการรักษาหาย พิจารณาจากการกักตัวครบ 14 วัน และเข้าเกณฑ์การจำหน่ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยตามแนวทางเวชปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุข อัตราการเปลี่ยนแปลงอาการของผู้ป่วยในวันที่ 5 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการหายใจลำบาก กลุ่มที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์มีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้สารสกัดฟ้าทะลายโจร ร้อยละ 71 ($p = 0.025$)

สรุป: ยาฟาวิพิราเวียร์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรให้ผลการรักษาหายไม่ต่างกัน

คำสำคัญ: โควิด 19 ฟาวิพิราเวียร์ สารสกัดฟ้าทะลายโจร

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of Effectiveness Between Favipiravir and *Andrographis paniculata* Extract Treating Asymptomatic or Mild Symptoms of COVID-19 Patients

Supansa Sakraphi, MD., Arissara Siriwiriyakul, MD., Dip. Thai Board of Family Medicine

Family Medicine Unit, Urban Medicine Division, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Bangkok, Thailand

Corresponding author :

Arissara Siriwiriyakul, MD.,
Family medicine Unit, Urban
Medicine Division, Faculty
of Medicine Vajira Hospital
Wachira Phayaban, Dusit
District, Bangkok 10300,
Thailand
Email: Arissara.s@nmu.ac.th

Received: January 10, 2023;

Revised: January 27, 2023;

Accepted: February 24, 2023

ABSTRACT

Background: COVID-19 is an emerging disease that has spread throughout the world. Most patients are asymptomatic or have mild symptoms. According to Thai clinical practice guidelines, treatment of these patients from May to July 2021 recommended the use of *Andrographis paniculata* extract with Favipiravir being recommended in late July to October 2021. This research was conducted to compare the treatment efficacy between the two drugs in this group of COVID-19 patients.

Design: A retrospective cohort study

Methods: A total of 398 asymptomatic or mildly symptomatic COVID patients were treated with either *Andrographis paniculata* extract or Favipiravir. The rate of recovery and clinical symptom changes were recorded to compare the effectiveness of both drugs.

Results: The efficacy of treatment revealed that of all 316 participants who received Favipiravir, 313 recovered after the treatment (99.1%). Meanwhile, for all 82 participants who received *Andrographis paniculata* extract, 78 recovered after treatment (95.1%). The patients who received Favipiravir recovered more than patients who received *Andrographis paniculata* extract 1.05 times ($p = 0.38$). There was no significant difference in efficacy. The recovery rate was considered after 14 days of self-quarantine and fit the criteria for discharge under Thai clinical practice guidelines. There was no significant difference in the clinical symptom change on day 5th in both groups except dyspnea. The Favipiravir group had 71% less symptoms than the *Andrographis paniculata* extract group ($p = 0.025$).

Conclusions: Favipiravir and *Andrographis paniculata* extract had the same efficacy for mild Covid 19 patients.

Keywords: Covid 19, favipiravir, *Andrographis paniculata*

บทนำ

โรคโควิด 19 เป็นโรคติดต่อซึ่งเกิดจากไวรัสโคโรนา โดยไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 นี้มีการระบาดครั้งแรกในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีนช่วงปลายปี ค.ศ. 2019 ระยะเวลา นับจากการติดเชื้อจนแสดงอาการมีตั้งแต่ 1-14 วัน อาการของผู้ป่วยโควิด 19 แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย กลุ่มอาการปานกลาง และกลุ่มอาการรุนแรง ซึ่งอาการทั่วไปของโรคโควิด 19 ที่พบมากที่สุดคือ ไข้ ไอ น้ำมูก ลื่นไม่รับรส จมูกไม่ได้กลิ่น ปวดเมื่อย อ่อนเพลีย ตาแดงและมีผื่น โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 สามารถหายป่วยได้เองโดยไม่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ต่อมาก็คือกลุ่มผู้ป่วยอาการปานกลางคือผู้ที่มีอาการเหนื่อย หายใจเร็ว หรือมีหลักฐานความผิดปกติจากภาพ ถ่ายรังสีทรวงอกแต่ยังมีระดับออกซิเจนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 96 รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงมีแนวโน้มทำให้เกิดโรครุนแรงได้แก่ ผู้สูงอายุ และผู้มีโรคประจำตัวเช่น โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคอ้วน โรคเบาหวานหรือโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ เป็นต้น ประมาณ 1 ใน 5 ของผู้ติดเชื้อโควิด 19 จัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยอาการรุนแรง หายใจลำบากระดับออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 96 หรือภาพเอกซเรย์รังสีทรวงอกมีความผิดปกติมากกว่าร้อยละ 50¹

ประเทศไทยตรวจพบการระบาดของโรคโควิด 19 เริ่มต้นที่เดือนมกราคม พ.ศ. 2563 และมีการแพร่ระบาดมากที่สุดในช่วงเดือนกรกฎาคมจนถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 จากรายงานสถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ประจำวันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบผู้ติดเชื้อ 526,828 คน ผู้ป่วยหนัก 4,284 คน เสียชีวิต 4,264 ราย² สำหรับสายพันธุ์ของไวรัสโคโรนา 2019 ที่ระบาดในช่วงเวลาดังกล่าวคือสายพันธุ์ Delta จากการเก็บตัวอย่างของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 1 เมษายน ถึง 6 สิงหาคม พ.ศ. 2564 พบการระบาดของสายพันธุ์ Delta ในประเทศไทย ประมาณร้อยละ 91.9 และต่อเนื่องถึงเดือนตุลาคม 2564 สายพันธุ์นี้ยังคงระบาดในประเทศไทยสูงถึงร้อยละ 98.6³

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 ในกลุ่มไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยของประเทศไทยในช่วงการ

ระบาดของสายพันธุ์เดลตานั้นใช้ยาฟาวิพิราเวียร์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรเป็นหลัก สำหรับยาฟาวิพิราเวียร์คือยาต้านเชื้อไวรัส มีชื่อรหัสคือ T-705 พัฒนาโดยประเทศญี่ปุ่นเป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์กว้างจึงใช้ได้กับโรคติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ เช่น ชิคุนกุนยา รวมถึงโควิด 19 ด้วย⁴ งานวิจัยจากประเทศญี่ปุ่นของ Satoshi Fujii พบว่าหากผู้ป่วยได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ภายใน 4 วันหลังตรวจพบเชื้อมีแนวโน้มของใช้ลดลงรวดเร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลัง 4 วันหลังจากพบเชื้อและช่วยให้ผู้ป่วยหายป่วยได้เร็วขึ้น⁵ งานวิจัยบททวนวรรณกรรมของ Toshine จากมหาวิทยาลัยนาโกยา ศึกษา 11 งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ในผู้ป่วยโควิดกลุ่มอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์มีความสามารถในการกำจัดไวรัสได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมพร้อมทั้งมีอาการทางคลินิกดีขึ้นภายใน 7 วัน⁶ มีข้อมูลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยาฟาวิพิราเวียร์สามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้ดี ระยะเวลาในการกำจัดไวรัสสั้นหากเริ่มให้ยาในระยะแรกของการติดเชื้อและไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงที่ทำให้เสียชีวิต^{7,8} สำหรับฟ้าทะลายโจร ถูกใช้อย่างแพร่หลายในแถบเอเชียมีสรรพคุณบรรเทาอาการเจ็บคอ ปวดหัวตัวร้อน แก้ไข้⁹ การระบาดของโรคโควิด 19 ในประเทศไทย มีหลายหน่วยงานใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 กลุ่มอาการไม่รุนแรงได้ผลดี เช่น งานวิจัยของดารารัตน์ รัตนรักษ์¹⁰ ที่พบว่าฟ้าทะลายโจรช่วยให้อาการดีขึ้นใน 7 วันและช่วยลดอาการต่าง ๆ ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม งานวิจัยของอัมพร เบญจพลพิทักษ์¹¹ พบว่าการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วยโควิด 19 มีอาการดีขึ้นภายใน 5 วัน พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะปอดอักเสบคิดเป็นร้อยละ 0.97 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอัตราเกิดภาวะปอดอักเสบคิดเป็นร้อยละ 14.64 (NNT = 7.32) อีกทั้งยังมีวิจัยเชิงประจักษ์อีกมาก ที่สนับสนุนว่าฟ้าทะลายโจรมีผลในการลดความรุนแรงของอาการโรคโควิด 19 ได้ แนวทางเวชปฏิบัติกรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุขฉบับเดือนพฤษภาคม¹² และมิถุนายน พ.ศ. 2564¹³ แนะนำให้ใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อยและจะให้ยาด้านไวรัส ฟาวิพิราเวียร์ ในกลุ่มที่มีอาการเล็กน้อยและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรงหรือผู้ป่วยปอดอักเสบเท่านั้น

ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก ฉบับเดือนเมษายน พ.ศ. 2563¹⁴ ต่อมาแนวทางเวชปฏิบัติ วันที่ 21 กรกฎาคม พ.ศ. 2564¹⁵ ได้ปรับแนวทางการใช้ ยาฟาวิพิราเวียร์ ครอบคลุมในผู้ป่วยกลุ่มอาการไม่รุนแรง และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรงด้วย เนื่องจากยา ฟาวิพิราเวียร์ช่วยให้อาการทางคลินิกดีขึ้น ลดอัตราการ เข้ารักษาตัวที่โรงพยาบาล สามารถจำหน่ายผู้ป่วยออกจาก โรงพยาบาลได้เร็วขึ้น ลดการป่วยรุนแรงติดเชื้อในปอดได้

โรงพยาบาลราชพิทยบาล ได้มีการจัดตั้งหอผู้ป่วยเฉพาะ กิจชั่วคราวพาเลซ (hospital) และหอผู้ป่วยกักตัวที่บ้าน (home isolation)¹⁶ เพื่อรองรับการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 กลุ่มไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยโดยให้การรักษา อ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุข ในแต่ละช่วงเวลาคือช่วงเวลาตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 รักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลาย โจรเป็นยารักษาหลัก ในช่วงเดือนปลายเดือนกรกฎาคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 รักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์ เป็นยารักษาหลัก งานวิจัยชิ้นนี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อ เปรียบเทียบอัตราการหายป่วยหลังครบ 14 วันและเข้า เกณฑ์การพิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยตาม แนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทย¹² นับจากวันที่ผลตรวจ พบการติดเชื้อหรือมีอาการและศึกษาอัตราการ เปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกที่มีแนวโน้มดีขึ้นหรือ แย่ลง ระหว่างผู้ป่วยโควิด 19 ที่ได้รับการรักษาด้วยสาร สกัดฟ้าทะลายโจรหรือยาฟาวิพิราเวียร์ เพื่อเป็นประโยชน์ และองค์ความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด 19 ต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

วิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาแบบกลุ่มย้อนหลัง retrospective cohort study

กลุ่มประชากร ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้วิธีการ คำนวณจากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนสองกลุ่ม (testing two independent proportions)¹⁷ ค่าสถิติที่ใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง อ้างอิงจากรายงานสิ่งเขยผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรใน การรักษาผู้ป่วยโควิด 19¹¹ กำหนดอัตราส่วนขนาดตัวอย่าง กลุ่มเปรียบเทียบต่อกลุ่มศึกษา เท่ากับ 1 ตามสัดส่วน

ประชากร จำนวนตัวอย่างที่จะต้องให้มีจำนวนไม่น้อย กว่า 60 คนต่อกลุ่ม ข้อมูลกลุ่มประชากรศึกษาจากเวช ระเบียบในผู้ป่วยโควิด19 อายุระหว่าง 18-60 ปี กลุ่มไม่มี อาการหรือมีอาการเล็กน้อย ได้รับการรักษาด้วยสารสกัด ฟ้าทะลายโจร (andrographolide 180 มก.ต่อวันเป็น เวลา 5 วัน) หรือยาฟาวิพิราเวียร์ (1,800 มก.ในวันแรก และอีก 800 มก. ในอีก 4 วันถัดมา) อย่างใดอย่างหนึ่ง โดยต้องกินให้ครบ 5 วัน เปรียบเทียบอัตราการหายป่วย และอัตราการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก

อัตราการหายป่วย พิจารณาจากผู้ป่วยกักตัวครบ 14 วัน และอาการทางคลินิกที่มีแนวโน้มดีขึ้นเข้าเกณฑ์การ พิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยตามแนวทาง เวชปฏิบัติกระทรวงสาธารณสุข¹² โดยไม่จำเป็นต้องตรวจ หาเชื้อด้วยวิธี RT-PCR หรือ antigen ซ้ำ อันได้แก่

- ก. ผู้ป่วยอาการดีขึ้นและภาพรังสีปอดไม่แย่งลง
- ข. อุณหภูมิไม่เกิน 37.8 °ซ ต่อเนื่อง 24-48 ชั่วโมง
- ค. อัตราการหายใจไม่เกิน 20 ครั้งต่อนาที
- ง. ออกซิเจนในเลือดขณะพักมากกว่าร้อยละ 96 อาการที่มีแนวโน้มแย่งลงได้แก่
- ก. เกิดปอดอักเสบจากโควิด (CO-RADs4-6) (rapid progressive pneumonia)
- ข. ออกซิเจนในเลือดขณะพักต่ำกว่าร้อยละ 96 หรือ ลดลงมากกว่าร้อยละ 3 ขณะออกแรง
- ค. อัตราการหายใจผิดปกติ
- ง. แพทย์พิจารณาว่าอาการแย่งลงต้องย้ายเข้ารับรักษา ในหอผู้ป่วยที่มีศักยภาพสูงขึ้น

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยโควิด 19 อายุ 18-60 ปี
- เป็นผู้ป่วยสีเขียว ไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือโรคร่วมที่มี แนวโน้มทำให้เกิดอาการรุนแรง ไม่มีอาการหรือมีอาการ เล็กน้อย ได้แก่ ไข้ ไอ เสมหะ เจ็บคอ น้ำมูก ผื่น ตาแดง ท้องเสีย
- ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคนิค RT-PCR ตรวจ หาสารพันธุกรรมทางการตรวจสารคัดหลั่งโพรงจมูกผล เป็นบวก
- เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยเฉพาะกิจชั่วคราวพาเลซ หรือหอผู้ป่วยกักตัวที่บ้าน
- ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือยา

ฟาวิพิราเวียร์อย่างใดอย่างหนึ่งโดยเป็นผู้ป่วยที่กินยาครบการรักษา (dose) 5 วัน

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยย้ายสถานพยาบาล ก่อนสิ้นสุดการรักษา ด้วยเหตุผลส่วนตัว ที่ไม่ใช่อาการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรในช่วงแรกแล้วเปลี่ยนมากินยาฟาวิพิราเวียร์ในภายหลัง (ผู้ป่วยที่เข้ายาสองชนิดโดยการรักษายังไม่ครบคอร์ส)

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์และรายงานผลการศึกษาดังสถิติเชิงพรรณนา

1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้การทดสอบไคสแควร์ (Chi-squared test) หรือการทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test)

1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และระยะเวลาที่ได้รับยาชุดแรกนับจากวันที่ตรวจพบเชื้อโควิด 19 หรือวันที่เริ่มมีอาการวันแรก รายงานด้วยค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Student's t-test

2. การเปรียบเทียบอัตราการหายป่วยหลังกักตัวครบ และอัตราการเปลี่ยนแปลงอาการทางคลินิกที่ในวันที่ 5 ระหว่างผู้ป่วยโควิด 19 ที่ไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อย หลังจากได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือยาฟาวิพิราเวียร์รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวอย่างโดยใช้การทดสอบไคสแควร์ หรือการทดสอบของฟิชเชอร์ และใช้การวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ด้วยการวิเคราะห์ poisson regression analysis รายงานด้วยค่า relative risk (or risk ratio; RR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป Stata/MP version 17 (StataCorp, College Station, TX, USA) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโควิด 19 ในงานวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 398 ราย มีผู้ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์จำนวน 316 ราย และมีผู้ได้รับยาสารสกัดฟ้าทะลายโจรจำนวน 82 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ 37.86 ปี อายุเฉลี่ยของผู้ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรอยู่ที่ 33.01 ปี อายุเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษาเป็นเพศหญิง ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์มากกว่าค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัว

ระดับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับอาการเล็กน้อย มีส่วนน้อยที่ไม่มีอาการ โดยระดับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ระยะเวลาที่ได้รับยาชุดแรกรักษานับจากวันแรกที่มีอาการหรือวันแรกที่ตรวจพบเชื้อด้วยวิธี RT-PCR พบว่าค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ได้รับยาชุดแรกในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติโดย ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.03 วัน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรค่าเฉลี่ยระยะเวลาอยู่ที่ 1.84 วัน

อาการของผู้ป่วยวันแรก อาการที่พบมากที่สุดคืออาการ ไอ เจ็บคอ มีน้ำมูก และสูญเสียการได้รับกลิ่นและรสชาติ อาการในวันแรกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 1

ประสิทธิผลการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์จำนวน 316 ราย มีจำนวน 313 ราย หายป่วยหลังติดตามอาการครบ 14 วัน (นับจากวันแรกที่มีอาการหรือตรวจพบเชื้อ และเข้าเกณฑ์การจำหน่ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยตามแนวทางเวชปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุข) คิดเป็นร้อยละ 99.1 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดยาฟ้าทะลายโจรจำนวน 82 ราย มีจำนวน 78 ราย หายป่วยคิดเป็นร้อยละ 95.1 ($p = 0.016$) ดังตารางที่ 2 วิเคราะห์

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐาน demographic characteristic ระดับอาการของผู้ป่วย severity of disease ระยะเวลาที่ได้รับยารักษาชุดแรกนับจากวันแรกที่มีอาการหรือวันแรกที่ตรวจพบด้วยวิธี RT-PCR

Demographic and baseline characteristic ^a	Andrographolide (n=82)	Favipiravir (n=316)	p-value ^b
Age (years)	33.01 (12.35)	37.86 (12.45)	0.002*
Gender			0.331
Male	34 (41.5)	150 (47.5)	
Female	48 (58.5)	166 (52.5)	
Weight	59.19 (10.72)	62.66 (11.00)	0.011*
Height	163.50 (7.69)	164.09 (8.78)	0.580
BMI	22.13 (3.61)	23.24 (3.42)	0.010*
Underlying diseases			0.031*
No	68 (82.9)	272 (86.1)	
Hypertension	0 (0.0)	10 (3.2)	
DLP	1 (1.2)	8 (2.5)	
Allergic rhinitis	7 (8.5)	13 (4.1)	
Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	
Gastritis	1 (1.2)	4 (1.3)	
DM	0 (0.0)	6 (1.9)	
Psychiatric	3 (3.8)	2 (0.6)	
Chronic HBV	1 (1.2)	1 (0.3)	
Thyroid	1 (1.2)	0 (0.0)	
Severity			0.090
Asymptomatic	9 (11.0)	18 (5.7)	
Symptomatic	73 (89.0)	298 (94.3)	
Day of 1 st dose after symptom or RT-PCR, days (SD)	1.84 (1.77)	2.03 (1.50)	0.342
Symptom at day 1			
Fever	9 (11.0)	35 (11.1)	0.979
Cough	48 (58.5)	213 (67.4)	0.132
Rhinorrhea	26 (31.7)	126 (39.9)	0.175
Sore throat	42 (51.2)	176 (55.7)	0.468
Dyspnea	3 (3.7)	16 (5.1)	0.595
N/V	0 (0.0)	10 (3.2)	0.103
Diarrhea	13 (15.9)	21 (6.7)	0.008*
Rash	2 (2.4)	5 (1.6)	0.599
Red eye	2 (2.4)	8 (2.5)	0.962
Fatigue	18 (22.0)	72 (22.8)	0.872
Anosmia	26 (31.7)	96 (30.4)	0.816
Muscle strain	11 (13.4)	57 (18.0)	0.322
Headache	19 (23.2)	65 (20.6)	0.607

^aData presented as n (%) for categorical data, and as the mean (SD) for continuous data, ^bChi-square test was used for analysis of categorical data, Fisher exact test was used to adjust with less than 5 observations for analysis of categorical data and T-test was used for continuous data, *significantly different

เพิ่มเติมด้วยสถิติแบบ multivariable analysis ซึ่งควบคุมอิทธิพลของตัวแปร เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัวและระยะเวลาที่ได้รับยารักษาชุดแรกนับจากวันแรกที่มีอาการหรือวันแรกที่ตรวจพบเชื้อด้วยวิธี RT-PCR พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์รักษาหายมากกว่ากลุ่มที่ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจร 1.05 เท่า (IRR = 1.05, 95% CI 0.81-1.35, p = 0.38) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

พบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์มีจำนวน 3 ราย มีภาวะปอดอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 0.9 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดยาฟ้าทะลายโจร มีจำนวน 4 ราย พบปอดอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 4.9 (p = 0.016)

อาการทางคลินิกของผู้ป่วยวันที่ 5

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาวิพิราเวียร์และ

ตารางที่ 2. ประสิทธิภาพของการรักษา

Variable	Andrographolide	Favipiravir	p-value
All case	82	316	
Number of recoveries	78	313	0.016*
Rate of recoveries	95.1%	99.1%	
Number of Turn to pneumonia (moderate to severe)	4	3	0.016*
Rate of Turn to pneumonia	4.9%	0.9%	

IRR 1.05 (95% CI 0.81-1.35, p = 0.38)

Data presented as n (%) for categorical data, Chi-square test was used for analysis of categorical data. *significantly different; **multivariable poisson regression analysis was used for IRR (sex, age, weight, underlying disease, and Time to first dose were controlled)

ตารางที่ 3. อาการของผู้ป่วยในวันที่ 5

Symptom ^a	Andrographolide (n=82)	Favipiravir (n=316)	p-value ^b
Fever	4 (4.9)	5 (1.6)	0.074
Cough	35 (42.7)	125 (39.6)	0.607
Rhinorrhea	19 (23.2)	46 (14.6)	0.060
Sore throat	31 (37.8)	103 (32.6)	0.374
Dyspnea	6 (7.3)	8 (2.5)	0.036*
Diarrhea	5 (6.1)	10 (3.2)	0.214
Rash	2 (2.4)	8 (2.5)	0.962
Fatigue	9 (11.0)	42 (13.3)	0.576
Anosmia	31 (37.8)	99 (31.3)	0.265
Muscle train	5 (6.1)	27 (8.5)	0.468
Headache	10 (12.2)	25 (7.9)	0.222
Symptom free after day 5			0.495
Yes	23 (28.1)	101 (32.0)	
No	59 (71.9)	215 (68.0)	

^aData presented as n (%) for categorical data; ^bChi-square test was used for analysis of categorical data, Fisher exact test was used to adjust with less than 5 observations for analysis of categorical data; * significantly different

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจรไม่มีอาการหลงเหลืออยู่ในวันที่ 5 หลังเข้ารับการรักษาคิดเป็นร้อยละ 32 และร้อยละ 28.1 ($p = 0.495$) ดังตารางที่ 5 ตามลำดับ สำหรับอาการหลักที่พบในวันที่ 5 เป็นอาการไอ เจ็บคอ มีน้ำมูกและสูญเสียการได้กลิ่นและรสชาติ แต่มีจำนวนลดลงจากวันแรก ซึ่งอาการที่ยังหลงเหลือในวันที่ 5 ทั้งสองกลุ่มอยู่ในระดับที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการหายใจลำบาก จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบากที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรอยู่ที่ร้อยละ 2.5 และร้อยละ 7.3 ตามลำดับ ($p = 0.036$) จากตารางที่ 4 จะพบว่าเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ซึ่งควบคุมอิทธิพลของตัวแปร เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัวและระยะเวลาที่ได้รับยารักษาชุดแรก พบว่าอาการในวันที่ 5 ของผู้ป่วยโควิด 19 กลุ่มผู้ป่วยที่ให้ยาฟาวิพิราเวียร์จะมีอาการหายใจลำบากน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจร 71% (IRR = 0.29, 95% CI 0.096-0.85, $p = 0.025$)

อาการของผู้ป่วยในวันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

อาการในวันที่จำหน่ายผู้ป่วยโควิด 19 ออกจากการดูแลของโรงพยาบาล ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการในวันสุดท้ายของการรักษาแต่บางส่วนยังหลงเหลืออาการเล็กน้อยเช่นอาการไอ อาการสูญเสียการได้กลิ่นและรสชาติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีผลต่ออัตราการรักษาหายของยาแต่ละชนิด

ปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ อายุ ($p = 0.904$) เพศ ($p = 0.503$) น้ำหนัก ($p = 0.712$) โรคประจำตัว ($p = 0.329$) และค่าเฉลี่ยระยะเวลาได้รับยาวันแรก ($p = 0.129$) ไม่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ที่รักษาหายและที่มีอาการปอดอักเสบ เช่นเดียวกับปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ เพศ ($p = 0.493$) โรคประจำตัว ($p = 0.666$) และค่าเฉลี่ยระยะเวลาได้รับยาวันแรก ($p = 0.334$) ไม่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลาย

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ multivariable analysis อาการของผู้ป่วยในวันที่ 5

Symptom	IRR	95% CI	p-value
Fever	0.30	0.078-1.168	0.08
Cough	0.93	0.635-1.365	0.71
Rhinorrhea	0.68	0.393-1.187	0.18
Sore throat	0.85	0.565-1.281	0.44
Dyspnea	0.29	0.097-0.853	0.025*
Diarrhea	0.49	0.167-1.491	0.21
Rash	0.89	0.185-4.317	0.89
Fatigue	1.14	0.549-2.374	0.72
Anosmia	0.92	0.610-1.395	0.70
Muscle strain	1.22	0.466-3.223	0.68
Headache	0.60	0.285-1.278	0.19

*Significantly different, Multivariable Poisson regression analysis was used for IRR (sex, age, weight, underlying disease, and time to first were controlled)

ตารางที่ 5. อาการของผู้ป่วยในวันที่จำหน่าย

Symptom	Andrographolide (n=78)	Favipiravir (n=313)	p-value ^b
Cough	7 (9.0)	34 (10.9)	0.626
Rhinorrhea	3 (3.9)	7 (2.2)	0.420
Sore throat	0 (0.0)	6 (1.92)	0.218
Dyspnea	1 (1.3)	1 (0.3)	0.286
Rash	0 (0.0)	1 (0.3)	0.617
Red eye	1 (1.3)	1 (0.3)	0.286
Fatigue	2 (2.6)	6 (1.9)	0.718
Anosmia	6 (7.7)	31 (10.2)	0.500
Muscle strain	1 (1.3)	4 (1.3)	0.998
Headache	3 (3.9)	2 (0.6)	0.024*

^aData presented as n (%) for categorical data, ^b Chi-square test was used for analysis of categorical data and Fisher's exact test will be used for less than 5 observations, *Significantly different at 0.05

โจรที่รักษาหายและที่มีอาการปอดอักเสบ ในขณะที่มีความแตกต่างกันทางสถิติของค่าอายุเฉลี่ย ($p = 0.006$) และน้ำหนักเฉลี่ย ($p = 0.015$) ระหว่างกลุ่มผู้ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่รักษาหายและที่เปลี่ยนแปลงอาการไปสู่ปอดอักเสบ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีผลต่ออัตราการรักษาหายของยาแต่ละชนิด

Favipiravir (n=316)	Recovery	Turn to pneumonia	p-value
Age, years \pm SD	37.87 (12.46)	37.00 (13.89)	0.904
Sex			0.503
Male (n, %)	148 (98.7)	2 (1.3)	
Female (n, %)	165 (99.4)	1 (0.6)	
Weight, kilogram \pm SD	62.64 (11.02)	65.00 (9.00)	0.712
Underlying disease			0.329
Yes (n, %)	43 (97.7)	1 (2.3)	
No (n, %)	270 (99.3)	2 (0.7)	
Time to 1st dose, day \pm SD	2.01 (1.49)	3.33 (1.53)	0.129
Andrographolide (n=82)	Recovery	Turn to pneumonia	p-value
Age, years \pm SD	32.17 (11.92)	49.50 (9.29)	0.006*
Sex			0.493
Male (n, %)	33 (97.1)	1 (2.9)	
Female (n, %)	45 (93.7)	3 (6.3)	
Weight, kilograms \pm SD	58.54 (10.38)	71.75 (10.78)	0.015*
Underlying disease			0.666
Yes (n, %)	13 (92.9)	1 (7.1)	
No (n, %)	65 (95.6)	3 (4.4)	
Time to 1st dose, day \pm SD	1.88 (1.81)	1.00 (0.00)	0.334

Data presented as the mean (SD) for continuous data, Data presented as n (%) for categorical data. Chi-square test was used for analysis of categorical data and Fisher's exact test will be used for less than 5 observations, T-test was used for continuous data, *Significantly different at 0.05

วิจารณ์

ลักษณะของผู้ป่วยโควิด 19 ในการศึกษาครั้งนี้ ทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเพศชายและหญิงที่ใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ไม่มีโรคประจำตัว แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟาวิพิราเวียร์ มีอายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ยที่มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสอดคล้องกับงานวิจัยอื่น ๆ ดังเช่นงานวิจัยของอัมพร เบญจพลพิทักษ์¹¹ และคณะ งานวิจัยของ Fujii⁵ จัดเป็นผู้ป่วยโควิด 19 กลุ่มไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย (mild symptoms)

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรมีอัตราการหายป่วยหลังติดตามการรักษาครบ 14 วัน นับจากวันแรกที่มีอาการหรือตรวจพบเชื้อและเข้าเกณฑ์การพิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยตามแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยไม่ต่างกัน (IRR = 1.05, 95% CI 0.81-1.35,

p = 0.38) จากผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมากกว่าร้อยละ 90 หายเป็นปกติ ไม่มีอาการเปลี่ยนแปลงไปสู่อาการปอดอักเสบ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยทั้งในและต่างประเทศที่สนับสนุนว่าฟ้าทะลายโจร^{10,18} ช่วยลดอาการรุนแรงของโรคโควิด 19 และยาฟาวิพิราเวียร์ช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น¹⁹ หายป่วยมากกว่าร้อยละ 90²⁰ และอาการทางคลินิกดีขึ้นภายใน 2 วันหลังจากได้รับยา²¹

สำหรับการดำเนินโรคพบว่าอาการของผู้ป่วยในวันที่ 5 ผู้ใช้ยาฟาวิพิราเวียร์มีอาการหายใจลำบากน้อยกว่าผู้ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจร 71% (p = 0.036) สอดคล้องกับงานวิจัยที่พบว่าการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ช่วยให้อัตราการหายใจดีขึ้นและอาการหอบเหนื่อยลดลง^{22,23} โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรและมีอาการทางคลินิกแย่ลงไปสู่ปอดอักเสบนั้นมีค่าเฉลี่ยของอายุ (p = 0.006) และน้ำหนัก (p = 0.015) ที่มากกว่ากลุ่มที่หายเป็นปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

งานวิจัยฉบับนี้จึงสอดคล้องกับงานวิจัยทั้งในประเทศ^{10,11,21,22,24} และต่างประเทศ^{5-9,20,23} ที่พบว่ายาทั้งสองชนิดนั้นบรรเทาอาการของโรคโควิด 19 ทำให้อาการทางคลินิกของคนไข้ดีขึ้นและไม่พบอาการแสดงใด ๆ ตั้งแต่วันที่ 5 มากถึงร้อยละ 30 และพบว่าการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์หรือสารสกัดฟ้าทะลายโจรให้ประสิทธิผลการรักษาเท่ากันในแง่ของอัตราการหายและอัตราการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก ทั้งนี้งานวิจัยในปัจจุบันที่เปรียบเทียบยาทั้งสองชนิดในงานวิจัยเดียวกันมีจำกัด เพราะฉะนั้นการนำผลวิจัยนี้ไปใช้จึงควรปรับตามบริบทของโรงพยาบาลและผู้ป่วยในพื้นที่นั้น ๆ ตามความเหมาะสม

ข้อเด่นและข้อจำกัดของการศึกษา

จุดแข็งของการวิจัยนี้คือศึกษาายาที่ใช้รักษาผู้ป่วยโควิด 19 ในกลุ่มที่ไม่มีอาการรุนแรง ในช่วงการระบาดของโควิดสายพันธุ์เดลต้าซึ่งมีทั้งการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่ยังไม่พบข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบยาทั้งสองชนิดในงานวิจัยเดียวกันในประเทศไทย ผลการศึกษาจึงเป็นประโยชน์และสามารถนำไปต่อยอดด้านการศึกษาวิจัยอื่น ๆ ต่อได้

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ ทำขึ้นในช่วงที่ประเทศไทยยังมีผู้ได้รับวัคซีนน้อยมากยังไม่แพร่หลายจึงไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลในส่วนนี้ได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาต่อยอดในด้านของ cost-effectiveness analysis เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการรักษา รวมถึงการศึกษาแบบพหุสถาบันและการวิเคราะห์ห่อถักกันระหว่างการใช้ยาทั้งสองชนิดในการรักษาผู้ป่วยโควิด

สรุป

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยครั้งนี้พบว่าประสิทธิผลของยาฟาวิพิราเวียร์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรในด้านของการรักษาหายไม่ต่างกัน ดังนั้นการพิจารณาใช้ยารักษาผู้ป่วยโควิด 19 กลุ่มสีเขียวจึงขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษารวมถึง

ด้านการบริหารจัดการในกรณีที่ยาชนิดในชนิดหนึ่งเกิดการขาดแคลนเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. 2021 [cited 2021 July 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
2. ศูนย์ปฏิบัติการภาวะฉุกเฉิน กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. รายงานสถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ฉบับที่ 571 ประจำวันที่ 27 กรกฎาคม 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 27 กรกฎาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/situation.php>
3. สำนักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์. อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เผยการเฝ้าระวังการระบาดการกลายพันธุ์เชื้อโควิด-19 พบสายพันธุ์เดลต้า 76 จังหวัดในประเทศไทยแล้ว ขณะที่ยกม. พบมากถึง 95.4% [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://msto.dmsc.moph.go.th/login/showimgdetail.php?id=329>
4. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), A broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B.* 2017;93:449-63.
5. Fujii S, Ibe Y, Ishigo T, Inamura H, Kunimoto Y, Fujiya Y, et al. Early favipiravir treatment was associated with early defervescence in non-severe COVID-19 patients. *J Infect Chemother.* 2021;27:1051-7.
6. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21:489.
7. Karatas E, Aksoy L, Ozaslan E. Association of early favipiravir use with reduced COVID-19 fatality among hospitalized patients. *Infect Chemother.* 2021;53:300-7.
8. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* 2020;6:1192-8.
9. Madav S, Tripathi H, Tandan M. Analgesic, anti-pyretic and antiulcerogenic effect of andrographolide. [Internet]. 1995 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://academic.microsoft.com/paper/2264134889/citedby/search?q=Analgesic%2C%20Antipyretic%20And%20Antiulcerogenic%20Effects%20Of%20Andrographolide&qe=Rid%253D2264134889&f=&orderBy=0>

10. ดารารัตน์ รัตนรักษ์, รุจิรา เข้มเพชร, อุษณีย์ พูลวิวัฒนกุล, สิริธร นิมิตรวิไล, อรอนงค์ เหล่าตระกูล, ปิยะวรรณ ศรีมณี. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดฟ้าทะลายโจรต่อการร่วมรักษา ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อย โรงพยาบาลนครปฐม. วารสารแพทย์เขต 4-5. 2021;40: 269-82.
11. อัมพร เบญจพลพิทักษ์, ขวัญชัย วิศิษฐานนท์, ธิติ แสงธรรม, เทวัญ ธาณีรัตน์, กุลชนิต วนรัตน์. รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย Covid-19. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. 2021; 19:247-51.
12. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับวันที่ 4 พฤษภาคม 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 1 มิถุนายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://dmsic.moph.go.th/index/detail/8613>
13. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับวันที่ 25 มิถุนายน 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 1 กรกฎาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: http://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landing_page?contentId=135
14. World Health Organization. Clinical management of covid 19 interim guidance May 2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 December 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>
15. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับวันที่ 21 กรกฎาคม 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 1 สิงหาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640721115923AM_CPG_COVID_v.16.4.n.pdf
16. กรมการแพทย์. แนวทางปฏิบัติสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการให้คำแนะนำและการจัดการบริการผู้ป่วยโควิด-19 แบบ Home isolation ฉบับวันที่ 1 กรกฎาคม 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 1 กรกฎาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landing_page?contentId=136
17. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 5th ed. Duxbury: Thomson learning; 2000.
18. Ratiani L, Pachkoria E, Mamageishvili N, Shengelia R, Hovhannisyan A, Panossian A. Efficacy of Kan Jang® in patients with mild COVID-19: interim analysis of a randomized, quadruple-blind, placebo-controlled trial. *Pharmaceuticals*. 2022;15:1013.
19. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-De-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):11022.
20. Joshi S, Vora A, Venugopal K, Dadhich P, Daxini A, Bhagat S, et al. Real-world experience with favipiravir for the treatment of mild-to-moderate covid-19 in India. *Pragmat Obs Res*. 2022;13:33-41.
21. Sirijatuphat R, Manosuthi W, Niyomnaitam S, Owen A, Copeland KK, Charoenpong L, et al. Early treatment of Favipiravir in COVID-19 patients without pneumonia: a multicentre, open-labelled, randomized control study. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11:2197-206.
22. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world effectiveness and optimal dosage of favipiravir for treatment of COVID-19: results from a multicenter observational study in Thailand. *Antibiotics*. 2022;11:805.
23. Tabarsi P, Vahidi H, Saffaei A, Hashemian SMR, Jammati H, Daraei B, et al. Favipiravir effects on the control of clinical symptoms of hospitalized COVID-19 cases: an experience with iranian formulated Dosage Form. *Iran J Pharm Res*. 2021;20:1-8.
24. Surapat B, Kobpetchayok W, Kiertiburanakul S, Arnuntasupakul V. Use of favipiravir for the treatment of coronavirus disease 2019 in the setting of hospital. *Int J Clin Pract*. 2022;3098527. doi: 10.1155/2022/3098527