

Could fluvoxamine keep COVID-19 patients out of hospitals and intensive care units?

Robert Marčec¹, Robert Likić^{1,2}

¹University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

²Unit for Clinical Pharmacology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia
robert.likic@mef.hr

ฉบับแปลไทย (Thai Translation)

Could fluvoxamine keep COVID-19 patients out of hospitals and intensive care units?

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7976881/>

ยา fluvoxamine สามารถช่วยลดผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและ ICU ได้หรือไม่?

ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2019 มีรายงานผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) รายแรกในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน SARS-CoV-2 ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ทั่วโลก โดยมีผู้ป่วยมากกว่า 75 ล้านรายและเสียชีวิตกว่า 1.6 ล้านรายทั่วโลก (1) ประชาคมระหว่างประเทศได้ลงทุนทรัพยากรมหาศาลในการพัฒนาวัคซีนที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองให้ใช้อย่างแพร่หลายในระยะเวลาอันสั้นกว่าวัคซีนตัวอื่น ๆ ที่ผ่านมา อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการผลิตวัคซีนที่จำกัดและ vaccine hesitancy ซึ่งหมายถึงความล่าช้าในการยอมรับวัคซีน หรือการปฏิเสธการฉีดวัคซีนแม้จะมีการให้บริการฉีดวัคซีนก็ตาม อาจขัดขวางการฟื้นตัวทั่วโลกหลังเกิดโควิด-19 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา

จากนี้จนถึงสิ้นปี 2564 อาจมีการผลิตวัคซีนสองถึงสี่พันล้านโดสทั่วโลก หากวัคซีนดังกล่าวได้รับอนุญาตให้ใช้ในมนุษย์ เกือบ 50% ของวัคซีนที่มีการผลิตขึ้นจากทั่วโลกได้ถูกสั่งซื้อล่วงหน้าโดยประเทศที่ร่ำรวยแล้ว เช่น สหราชอาณาจักร ได้มีการสั่งจองวัคซีนไว้มากถึง 5 โดสต่อคน (2) ถึงแม้ว่าประเทศที่ร่ำรวยอาจมีวัคซีนมากเกินไปจนประชากรสามารถสร้างภูมิคุ้มกันหมู่และฟื้นฟูภายหลังการเกิดโรคระบาดได้ แต่ vaccine hesitancy อาจยืดเวลาในการสร้างระดับภูมิคุ้มกันที่เพียงพอออกไป โดยเฉพาะในส่วนของสหรัฐอเมริกา (3) และยุโรป (4) ถึงแม้ว่าเราหวังว่าวัคซีนจะสามารถยุติการระบาดใหญ่ของ SARS-CoV-2 ได้ในระยะยาว แต่เรายังคงต้องอยู่ร่วมกับสถานการณ์ COVID-19 ต่อไปอีกสักระยะหนึ่ง ซึ่งหมายถึง การแยกตัวออกจากกัน การล็อกดาวน์ และมาตรการทางระบาดวิทยาอื่นๆ ของโรคระบาดยังคงดำเนินต่อไป แม้ว่ามาตรการเหล่านี้เป็นสิ่งจำเป็น แต่การเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิตที่เกิดขึ้นอาจส่งผลเสียร้ายแรงต่อสุขภาพของประชาชนในระยะยาว (5)

จึงมีความจำเป็นอย่างเร่งด่วนที่จะต้องนำยาที่มีการใช้อยู่มาระบุนข้อบ่งชี้ทางเภสัชวิทยาเพิ่มเติม เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษา COVID-19 การรักษานี้ควรได้รับการแนะนำในระยะแรกของโรค โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ไขอาการอื่น ๆ ที่ตามมาและรักษาประสิทธิภาพการรักษาในทางคลินิก การใช้ยาดังกล่าวอย่างแพร่หลายสามารถลดอัตราการรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต ทำให้สามารถจัดการผู้ป่วยนอกที่เป็น COVID-19 ได้อย่างเต็มรูปแบบ ส่งผลให้ลดจำนวนการเข้าใช้ห้องผู้ป่วยหนักและต้นทุนการรักษาพยาบาล อีกทั้งทำให้สามารถจัดสรรทรัพยากรด้านสาธารณสุขได้ดีขึ้น ซึ่งเหล่านี้ล้วนเป็นปัญหาต่อเนื่องตั้งแต่เริ่มมีการระบาดของโรค (6) การพัฒนายาตัวใหม่ต้องอาศัยเวลาและต้นทุนในการผลิต อีกทั้งมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดความล้มเหลวเนื่องจากไม่มีการรับประกันว่าสารใหม่ที่ถูกค้นพบนี้จะสามารถกลายเป็นยาที่มีประสิทธิภาพปลอดภัย และออกใบอนุญาตได้ ดังนั้นแนวทางที่มีความเป็นไปได้มากกว่าคือการนำยาที่มีการใช้งานอยู่แล้วมาทดสอบเพื่อหาข้อบ่งชี้ใหม่สำหรับใช้รักษาผู้ป่วย COVID-19 กระบวนการนี้ช่วยลดเวลาและค่าใช้จ่ายที่จำเป็นได้อย่างมาก สำหรับการดำเนินการทดลองพรีคลินิก ระยะที่ 1 และระยะที่ 2 จากรายงานวิจัยทางการแพทย์ก่อนหน้านี้พบว่ายาหลายชนิดสามารถนำกลับมาใช้รักษาโรคอื่นได้ เช่น ซิลเดนาฟิล ซึ่งได้รับการพัฒนาครั้งแรกโดยไฟเซอร์ในฐานะยาลดความดันโลหิตซึ่งต่อมาพบว่าสามารถรักษาภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศได้อย่างมีประสิทธิภาพ (7)

สำหรับการนำยาที่มีมาระบุนข้อบ่งชี้ใหม่สำหรับผู้ป่วย COVID-19 พบว่า ยาหลายชนิดได้รับการทดสอบแล้ว อย่างไรก็ตาม กระบวนการนี้ทำได้โดยไม่มีความเสี่ยงดังที่เห็นได้จากตัวอย่างของยาที่ใช้ในช่วงการระบาดใหญ่ เช่น ยาด้านมาเลเรียไฮดรอกซีคลอโรควินหรือยาด้านไวรัสโปลิโอเอนาเวียร์ ซึ่งโดยสุดท้ายพบว่าไม่ได้ผลในการรักษา(8). Remdesivir ซึ่งพัฒนาโดย Gilead Sciences สำหรับด้านไวรัสอีโบลา ดูเหมือนจะถูกนำมาใช้อีกครั้งเพื่อรักษาผู้ป่วย COVID-19 หลังได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) อย่างไรก็ตาม ขณะนี้อยู่ระหว่างการตรวจสอบโดย WHO (8)

แม้การนำยาที่มีกลับมาใช้เพื่อการรักษา COVID-19 จะประสบความสำเร็จอย่างจำกัด แต่ขณะนี้ได้มีการวิจัยหา serotonin reuptake inhibitor (SSRI) พบว่ายา fluvoxamine สามารถบรรเทาอาการผู้ป่วยนอกที่เป็น COVID-19 ได้ ยา fluvoxamine ซึ่งเป็นยากล่อมประสาท มีจำหน่ายทั่วไปและราคาไม่แพงนี้อาจสามารถใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในอนาคตได้

หลักฐานใหม่สำหรับการใช้ยา fluvoxamine ในผู้ป่วยโควิด-19

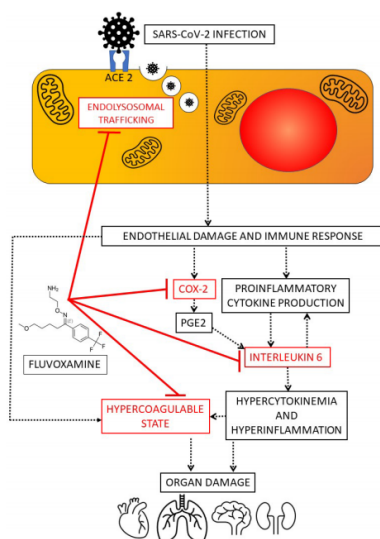
Lenze และคณะ (9) ตีพิมพ์งานวิจัยการทดสอบประสิทธิภาพของ fluvoxamine เทียบกับยาหลอกด้วยวิธี double-blind, randomized clinical trial เพื่อบรรเทาอาการของผู้ป่วยนอกที่เป็น COVID-19 ในวารสาร The Journal of the American Medical Association โดยทดสอบในผู้ใหญ่ 1337 คน ที่ทราบหรือสันนิษฐานว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่ง 181 คนในจำนวนนี้ได้ถูกจำแนกอายุและเพศอย่างสุ่ม ผลการทดลองในกลุ่มผู้ทดลองซึ่งเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ตรวจสอบโดยวิธี PCR พบว่าผู้ป่วย 80 คนซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ fluvoxamine 100 มก.สามครั้งต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน มีผู้ป่วยที่มีอาการที่ร้ายแรง 1 ราย (การหายใจลำบาก ปอดบวมหรือระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดลดลงต่ำกว่า 92%) ในขณะที่ผู้ป่วย 72 คนซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบ 6 ราย (8.3%) มีอาการร้ายแรงดังกล่าว ผลลัพธ์นี้แสดงถึงผลของ fluvoxamine ต่อการลดความเสี่ยงจากการเกิดอาการร้ายแรงได้ 8.7% (95% CI 1.8%-16.4%) ในทางคลินิกระหว่างกลุ่ม ($P=0.009$) แม้ว่าบางกลุ่มอาจโต้แย้งว่างานวิจัยนี้มีขนาดกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญอย่างมากของข้อมูลระหว่างกลุ่ม สำหรับการให้ fluvoxamine ในการปฏิบัติทางคลินิกตาม Clinicaltrials.gov แต่

ขณะนี้กลุ่มวิจัยเดียวกันนี้ได้ดำเนินการทดลองอีกครั้ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของ fluvoxamine ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในระยะแรก

การศึกษาโดย Lenze และคณะนี้ ถูกอ่านโดย Dr David Seftel แพทย์ที่สนาม Golden Gates Field Racetrack เขาเสนอให้ผู้ติดตามการติดเชื้อรับประทาน fluvoxamine 50 มก. วันละสองครั้งเป็นเวลา 14 วันทันที เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ fluvoxamine ในผู้ป่วยที่เพิ่งตรวจพบ COVID-19 การศึกษาติดตามผู้ที่ติดเชื้อ 113 คน โดย 65 คนเป็นกลุ่มที่ได้รับยา fluvoxamine และอีก 48 คนคือกลุ่มที่ปฏิเสธการรักษาด้วย fluvoxamine พบว่า กลุ่มที่ปฏิเสธการรักษาด้วย fluvoxamine มีผู้ป่วย 6 รายซึ่งคิดเป็น 12.5% มีการการทดลอง (10)

กลไกของยา fluvoxamine ต่อ COVID-19

กลไกที่แน่นอนของยายังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด ซึ่งอาจมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยยานี้ แต่อย่างไรก็ตามพบ key mechanism ดังแสดงในภาพที่ 1 คือฤทธิ์ทางชีวภาพของยาได้แก่การเป็น antidepressant และมี anxiolytic effects ที่ช่วยลดการอักเสบและช่วยเสริมภูมิคุ้มกันเนื่องจากเป็น lysosomotropic agent ที่มีศักยภาพ จึงสามารถยับยั้งการเกิด endolysosomal trafficking และป้องกันการเกิด hypercoagulable ในผู้ป่วย COVID-19 ได้



ภาพที่ 1 กลไกของ fluvoxamine ต่อ pathophysiology ในการเกิดโรค covid-19 คำย่อ: ACE 2 – angiotensin-converting enzyme 2; COX-2 – cyclooxygenase-2; PGE2 – prostaglandin E2.

การต้านการอักเสบและการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

จากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี 2019 โดยใช้ lipopolysaccharide กระตุ้นให้เกิด sepsis ในสัตว์ทดลอง พบว่า fluvoxamine มีความสามารถในการต้านการอักเสบได้โดยผ่านการเกิดอันตรกิริยากับ sigma-1 receptor (S1R) ส่งผลให้ป้องกันการเกิด hypercytokinemia (cytokine storm) ได้ (11) งานวิจัยนี้ยังคงบอกถึงความสามารถของ fluvoxamine ที่ลดการสร้าง interleukin (IL)-6, IL-1 beta, IL-12, and IL-8 ที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการสร้างใน heparinized peripheral blood ของคนได้อย่างมีนัยสำคัญ

ยาที่มีสมบัติเป็น antidepressants สามารถจับกับ S1R ได้ เหมือนกับ agonist ต่าง ๆ และบางตัวสามารถใช้เป็นยาด้าน SARS-CoV-2 ได้. จากการศึกษาของ French multicenter observational retrospective ในผู้ป่วย COVID-19 วัยกลางคนที่รักษาในโรงพยาบาล จำนวน 7345 คน พบว่าการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ SSRI ส่งผลให้ความเสี่ยงในการใส่เครื่องช่วยหายใจและตายลดลง (12) ท่ามกลางการใช้ยาต่าง ๆ ที่มีผลต่อ SSRI พบว่า fluvoxamine มีความจำเพาะกับ S1R สูงที่สุด (13) จากการศึกษาด้วย positron emission tomography แสดงถึงความสามารถของยาในการจับกับ receptor ที่สูง เมื่อใช้ therapeutic dose อีกทั้ง fluvoxamine นี้ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการผลิตโปรตีน cyclooxygenase 2 ใน LPS-stimulated macrophages ได้ (15) โดยลดการสร้าง prostaglandin E2 เหล่านี้ส่งผลให้ลดการอักเสบจากการเหนี่ยวนำของ IL-6 (16) fluvoxamine ส่งผลต่อภูมิคุ้มกันและการยับยั้งการเกิด IL-6 จากการศึกษาในผู้ป่วย 30 รายที่มีภาวะ mayor depressive disorder พบว่าการรักษาด้วยยานี้สามารถลดระดับ IL-6 ในพลาสมาได้ ซึ่งสอดคล้องกับประสิทธิภาพในการเป็น antidepressant (17) เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานว่าผู้ป่วยที่หายจาก COVID-19 มีความเสี่ยงในการเกิด psychiatric disorder โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้า (18) Fluvoxamine สามารถรักษาสุขภาพทางจิตใจหลังหายจาก COVID-19 ได้ซึ่งไม่ได้เป็นเพียงแค่อำนาจภาวะซึมเศร้าหรือความกังวลใจแต่ยังป้องกันไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติอันเป็นผลมาจากสุขภาพจิตได้

Interleukin 6 เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษา COVID-19 (19) เนื่องจากเมื่อร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันในการตอบสนองต่อ SARS-CoV-2 ที่ไม่สมดุล กล่าวคือ เมื่อระดับ interferon 1 และ 3 ต่ำ อีกทั้งมีการผลิต proinflammatory cytokines โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-6 (20) จะนำไปสู่การเกิด hypercytokinemia, hyperinflammation และเกิดเป็น cytokine storm with acute respiratory distress syndrome ในที่สุด (21) บทบาทของ IL-6 ในการรักษา COVID-19 ยังคงเป็นที่น่าสนใจ เนื่องจากการตรวจระดับ IL-6 ที่สูงขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 สามารถทำนายอาการรุนแรงที่นำไปสู่ภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ (22,23) จากการทดลองใช้ tocilizumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody against the IL-6 receptor พบว่ายังไม่สามารถสรุปผลในการป้องกันอาการที่รุนแรงของโรค ได้แก่ลดการใส่ท่อช่วยหายใจหรือป้องกันการตายได้ (24,25) ข้อได้เปรียบอย่างมีนัยสำคัญของยา fluvoxamine ที่มีมากกว่า tocilizumab ซึ่งเป็น antibody against the IL-6 receptor นั้นคือความเป็นไปได้ในการทำ early oral outpatient fluvoxamine treatment ซึ่งสามารถป้องกันไม่ให้เกิดการไม่สมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายอันนำไปสู่การเกิดโรคได้ การสนับสนุนสมมติฐานสำหรับการเกิด immune-mediated end-organ damage ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงพบว่ามีอัตราการตายที่ลดลง 30% เมื่อใช้ glucocorticoid dexamethasone ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีการใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมด้วย (26) ถ้ามีการใช้ fluvoxamine ตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรค fluvoxamine จะสามารถเกิด synergistic effect กับ dexamethasone ที่จะถูกให้ทีหลังได้ หากผู้ป่วยมีอาการที่แย่ลง การรักษาแบบ early outpatient fluvoxamine และ late dexamethasone สามารถช่วยลดการเสียชีวิตลงได้และควรจะมีการเพิ่มการรักษาใน clinical trial protocol

การป้องกันการแข็งตัวของเลือด

Fluvoxamine เป็น antidepressant ของ SSRI class และผลของยายังมีผลต่อ platelet serotonin uptake ที่อยู่นอกเหนือเป้าหมาย ซึ่งมีบทบาทในการจัดการโรคเป็นอย่างยิ่ง ภาวะฉุกเฉินนี้ทำให้มีการฉกฉวยถึงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วย COVID-19 ที่สำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการจัดหา ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (27) Fluvoxamine ถูกค้นพบว่ามีผลในการยับยั้ง peripheral 3 H-5HT uptake อีกทั้งลดความเข้มข้นของ serotonin ในเกล็ดเลือดและพลาสมาเมื่อใช้โดสสำหรับการ

รักษา ผลข้างเคียงนี้สามารถพบได้ภายหลังการรับประทาน 1 โดส คือ 50 mg แต่ผลข้างเคียงดังกล่าวนั้นอาจจะอยู่นานถึง 6 สัปดาห์ภายหลังการรับประทานยา (-84%) (28) fluvoxamine ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ hypercoagulable ในผู้ป่วย COVID-19 ทั้งทางตรงโดยลดระดับ platelet serotonin และทางอ้อมผ่านผลของยาที่มีต่อภูมิคุ้มกัน

Potential lysosomotropic agent

อีกกลไกที่เป็นไปได้ของ fluvoxamine ต่อ COVID-19 คือการยับยั้งการเกิด viral replication โดยไปรบกวนการเกิด intracellular endolysosomal trafficking โดย fluvoxamine จัดเป็น lysosomotropic agent ซึ่งหมายถึงความสามารถของยาที่สามารถผ่าน endosomal membrane อีกทั้งยังถูก protonate และเก็บไว้ภายใน vesicle ต่าง ๆ ที่มีสภาวะเป็นกรดได้ กระบวนการนี้สามารถเปลี่ยนแปลง intravesical pH ได้นำไปสู่การขัดขวางการแพร่กระจายของไวรัสได้ (29)

ความปลอดภัย การเข้าถึงและการนำไปใช้เป็นทางเลือกในการรักษา

Fluvoxamine ถูกค้นพบที่สวิสเซอร์แลนด์ในปี 1983 เป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม SSRI ที่มีการใช้รักษามานาน จนถึงตอนนี้ fluvoxamine ยังคงมีรายงานความปลอดภัยสำหรับใช้ในการรักษาโรค ในระยะ 17 ปีที่มีการใช้ยานี้มีผู้ป่วยถึง 28 ล้านคนที่ใช้ยานี้ในการรักษา จึงสามารถพิสูจน์ได้ว่ายามีความปลอดภัยในทุกช่วงวัย (30) แม้ว่าเมื่อเปรียบเทียบ fluvoxamine กับยาดังอื่น ๆ ในกลุ่ม SSRI พบว่า fluvoxamine มีข้อมูลรายงานความปลอดภัยที่สูงกว่าเนื่องจากมีความเสี่ยงต่ำต่อ QT prolongation (31) ซึ่งไม่เหมือนกับยาในกลุ่ม SSRI ตัวอื่นๆ fluvoxamine ยังคงมีแรงต้านทรียาอย่างต่ำต่อ CYP2D6 แต่ยังคงเป็น CYP1A2 inhibitor ที่มีประสิทธิภาพ (33). คุณสมบัติของ fluvoxamine ที่สำคัญคือความสามารถในการเข้าถึงและการใช้งาน มี fluvoxamine อย่างน้อย 15 ยี่ห้อที่พบในท้องตลาด (34) ราคาของยาเม็ดที่มีน้ำหนัก 100 mg อยู่ที่ US \$0.74 (35) ซึ่งหากทำการรักษาตามรายงานของ Lenze และคณะที่ใช้ยานี้ในการรักษาเป็นเวลา 15 วัน จะพบว่าค่าใช้จ่ายในการซื้อยานี้จะอยู่ที่ US \$33.3 fluvoxamine สามารถเข้าถึงได้ง่ายมากกว่ายาดังอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 เช่น remdesivir หรือ specific anti-spike SARS-CoV-2 monoclonal antibodies

ตัวอย่างของ remdesivir ซึ่งลดระยะเวลาการอยู่ในโรงพยาบาลได้ดีที่สุด เฉลี่ยเพียง 5 วัน (36) และจากผลการทดลองของ WHO พบว่าไม่มีผลกระทบที่มีนัยสำคัญต่อการรักษาและระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (8) ค่าใช้จ่ายของยานี้อยู่ที่ US \$390 ต่อขวดและต่อ การให้ทางหลอดเลือดดำ ดังนั้นในการรักษาที่ระยะเวลา 5 วันจะส่งผลให้มีค่าใช้จ่ายสูงถึง US \$2340 ต่อคน (37) ซึ่งสูงกว่าราว 70 เท่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย fluvoxamine ยา remdesivir ถือได้ว่าเป็นการช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการพักรักษาตัวที่โรงพยาบาล แต่การใช้ fluvoxamine อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยระยะเริ่มแรกสามารถป้องกันการรักษาในโรงพยาบาลจำนวนมากได้ ไม่เพียงแต่ลดต้นทุนการรักษาแต่ยังช่วยประหยัดทรัพยากรและอัตราการเสียชีวิตจาก COVID-19 ได้อีกด้วย

นอกจากนี้ fluvoxamine ยังสามารถใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาเพื่อทดแทนการรักษาด้วย anti-spike monoclonal antibody (mAb) ที่มีราคาแพงและใช้ได้ไม่ดีสำหรับผู้ป่วย COVID-19 FDA ได้อนุญาตให้มีการรักษาด้วย monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ SARS-CoV-2 spike protein 2 ชนิด คือ bamlanivimab ที่พัฒนาโดย Ely Lilly และ casirivimab/imdevimab ที่พัฒนาโดย Regeneron Pharmaceuticals การรักษาด้วยวิธีนี้ใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อยไปจนถึงกลาง ซึ่งเชื่อว่าจะช่วยเร่งเวลาพักฟื้น ป้องกันอาการรุนแรงของโรค และลดอัตราการรักษาตัวในโรงพยาบาล (38,39) โดยรัฐบาลสหรัฐได้ทำสัญญาการซื้อกับทั้งสองบริษัท สำหรับบริษัท Ely Lilly ได้

ซื้อ bamlanivimab จำนวน 950,000 ขวดในราคา 1,250 ดอลลาร์สหรัฐต่อขวด ทำให้การซื้อนี้มีมูลค่าประมาณ 1.2 พันล้านเหรียญสหรัฐ (40) และยังซื้อ casirivimab/imdevimab จากบริษัท Regeneron จำนวน 300,000 โดส เมื่อเปรียบเทียบ bamlanivimab และ casirivimab/imdevimab ในการรักษาเทียบกับ fluvoxamine พบว่ามีผลใกล้เคียงกันหรืออาจจะมีผลการรักษาที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตาม fluvoxamine มีราคาต่ำกว่า 37-45 เท่า ท้ายที่สุดอาจจะพบ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ใหม่ที่สามารถเพิ่มการติดเชื้อและมีการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อโครงสร้างของ spike protein ที่อาจจะต้านการรักษาด้วย monoclonal antibody ดังนั้น fluvoxamine ควรเป็นทางเลือกในการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย

ข้อสรุป

ผู้คนจะต้องยังคงอยู่กับ SARS-CoV-2 ไปอีกระยะหนึ่ง การรักษาในปัจจุบันเป็นยังคงมีการเข้าถึงที่ยากและมีราคาสูง fluvoxamine เป็นยาที่ถูกทดสอบด้วยหลายวิธีและมีรายงานมาแล้วว่ามีความปลอดภัยสำหรับใช้ในการรักษา มากไปกว่านั้นการรักษาด้วยยานี้ยังมีต้นทุนที่ต่ำซึ่งสามารถใช้เป็นตัวเลือกในการรักษาได้เช่นเดียวกับ remdesivir, bamlanivimab, และ casirivimab/imdevimab การรักษาด้วย fluvoxamine ในระยะเวลา 15 วันซึ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ช่วยเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงการรักษาโรคดังกล่าวมากกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ดังกล่าวถึง 70, 37, หรือ 45 เท่าตามลำดับ เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเริ่มต้นสามารถป้องกันการนอนโรงพยาบาล ลดอัตราการเสียชีวิต เพิ่มการจัดการสาธารณสุขและประหยัดงบประมาณอีกด้วย ดังนั้นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจึงควรตระหนักถึงการรักษาคนไข้ COVID-19 ด้วย fluvoxamine

References

1. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - 22 December 2020. Accessed: 28.12.2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed: February 11, 2021.
2. Callaway E. The unequal scramble for coronavirus vaccines. Nature. 2020;584:506-7. Medline:32839593 doi:10.1038/d41586-020-02450-x
3. Malik AA, McFadden SAM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. EClinicalMedicine. 2020;26:100495. Medline:32838242 doi:10.1016/j.eclinm.2020.100495
4. Marcec R, Majta M, Likic R. Will vaccination refusal prolong the war on SARS-CoV-2? Postgrad Med J. 2020;(August):1-7. Medline:33115909 doi:10.1136/postgradmedj-2020-138903
5. Đogaš Z, Kalcina LL, Dodig IP, Demirovic S, Madirazza K, Valić M, et al. The effect of COVID-19 lockdown on lifestyle and mood in Croatian general population: A cross-sectional study. Croat Med J. 2020;61:309-18. Medline:32881428 doi:10.3325/cmj.2020.61.309

6. Sekulić A, Likić R, Matas M. How to allocate intensive care resources during the COVID-19 pandemic: Medical triage or a priori selection? *Croat Med J.* 2020;61:276-8. Medline:32643345 doi:10.3325/cmj.2020.61.276
7. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:41-58. Medline:30310233 doi:10.1038/nrd.2018.168
8. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2020;•••:1-15. Medline:33264556
9. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;63110:1-9. Medline:33180097 doi:10.1001/jama.2020.22760
10. COVID-19 early treatment fund. Promising drugs. Available at: <https://www.treatearly.org/promising-drugs>. Accessed: January 9, 2021.
11. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med.* 2019;11. Medline:30728287 doi:10.1126/scitranslmed.aau5266
12. Madewell ZJ, Yang Y, Jr IML, Halloran ME, Dean NE. Association between SSRI Antidepressant Use and Reduced Risk of Intubation or Death in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: a Multicenter Retrospective Observational Study Running. *medRxiv.* 2020:1-13.
13. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol.* 2014;727:167-73. Medline:24508523 doi:10.1016/j.ejphar.2014.01.064
14. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, et al. High occupancy of Sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [11C]SA4503. *Biol Psychiatry.* 2007;62:878-83. Medline:17662961 doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.001
15. Naji Esfahani H, Rafiee L, Haghjooy Javanmard S. Evaluation of the effect of antidepressant drug, fluvoxamine, on cyclooxygenase-2 protein expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Adv Biomed Res.* 2019;8:5. Medline:30820426 doi:10.4103/abr.abr_141_18
16. Hinson RM, Williams JA, Shacter E. Elevated interleukin 6 is induced by prostaglandin E2 in a murine model of inflammation: Possible role of cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:4885-90. Medline:8643498 doi:10.1073/pnas.93.10.4885
17. Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Igata R, Konishi Y. Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:437-41. Medline:28243095 doi:10.2147/NDT.S123121

18. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2020;0366:1-11. Medline:33181098
19. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020;56. Medline:32883678 doi:10.1183/13993003.03006-2020
20. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036-1045.e9. Medline:32416070 doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
21. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4. Medline:32192578 doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
22. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth B, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:128-136.e4. Medline:32425269 doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
23. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramierz-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6–based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:799-807.e9. Medline:32710975 doi:10.1016/j.jaci.2020.07.009
24. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;•••:2333-44. Medline:33085857 doi:10.1056/NEJMoa2028836
25. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020;(650):2020.10.21.20210203.
26. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 —Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;•••:1-11. Medline:32678530
27. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. Medline:32788101 doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029
28. Celada P, Dolera M, Alvarez E, Artigas F. Effects of acute and chronic treatment with fluvoxamine on extracellular and platelet serotonin in the blood of major depressive patients. Relationship to clinical improvement. *J Affect Disord*. 1992;25:243-9. H. Medline:1385505 doi:10.1016/0165-0327(92)90082-H
29. Homolák J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106044. Medline:32522674 doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106044
30. Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: Safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:101-8. Medline:12107854 doi:10.1055/s-2002-31522

31. Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:611-23. Medline:30885935 doi:10.1681/ASN.2018101032
32. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(1):1-9. 3.
33. Wagner W, Vause EW. Fluvoxamine: a review of global drugdrug interaction data. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:26-32. Medline:8846620 doi:10.2165/00003088-199500291-00006
34. Medindia. Fluvoxamine trade names. Accessed: 9.1.2020. Available from: <https://www.medindia.net/drugs/trade-names/fluvoxamine>. htm. Accessed: February 12, 2021.
35. Drugs.com. Fluvoxamine prices. Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/fluvoxamine>. Accessed: January 9, 2021.
36. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Klail AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-26. Medline:32445440 doi:10.1056/NEJMoa2007764
37. Gilead. An open letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences. Available at: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-danieloday-chairman-ceo-gilead-sciences>. Accessed: January 9, 2021.
38. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1:289-99. Medline:18568110
39. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:238-51. Medline:33332778 doi:10.1056/NEJMoa2035002
40. investor.lilly.com. Lilly announces 650,000 additional doses of neutralizing antibody bamlanivimab (LY-CoV555) purchased by U.S. government to treat COVID-19. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillyannounces-650000-additional-doses-neutralizing-antibody> Accessed: January 9, 2021.
41. investor.regeneron.com. Regeneron announces manufacturing and supply agreement for BARDA and U.S. department of defensefor REGN-CoV2 anti-viral antibody cocktail. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-manufacturing-and-supply-agreementbarda-and>. Accessed: January 9, 2021.