

ฉบับแปลไทย (Thai Translation)
Pilot study for Cyproheptadine in hospitalized patients with
COVID-19: an open-label randomized controlled trial
<https://docs.google.com/document/d/1qAvSttAzyXZVZeCM/MCmFx5uLqrzE3c1s/edit>

การศึกษานำร่องสำหรับการใช้ไซโปรเฮปทาดีนในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รักษาในสถานพยาบาล:
การทดลองแบบเปิดโดยสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

สารบัญ

| | |
|---|----|
| สาระสำคัญของการศึกษา | 2 |
| ข้อมูลการติดต่อ | 4 |
| คำศัพท์และคำย่อ | 4 |
| ความเป็นมาและคำชี้แจง | 5 |
| วัตถุประสงค์ของการทดลอง | 8 |
| รูปแบบการทดลอง | 9 |
| การคัดเลือกผู้ป่วย | 10 |
| การรักษาที่ทำการศึกษา | 11 |
| คำอธิบาย | 11 |
| รูปแบบยา | 11 |
| การโดส: ความบกพร่องของไต | 11 |
| การโดส: ความบกพร่องของตับ | 11 |
| ข้อบ่งชี้ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน | 11 |
| กลไกการทำงานของไซโปรเฮปทาดีน | 11 |
| ความปลอดภัยเกี่ยวกับไซโปรเฮปทาดีน | 11 |
| ข้อบ่งห้ามในการใช้ไซโปรเฮปทาดีน | 12 |
| ข้อพิจารณาเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ | 12 |
| เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ | 12 |
| ข้อพิจารณาในการรักษาด้วยยา | 12 |
| ผลข้างเคียงของการใช้ไซโปรเฮปทาดีนที่มีการรายงาน | 13 |
| การหยุดยาไซโปรเฮปทาดีน | 13 |
| การใช้เกินขนาด | 13 |
| หลักการ | 15 |
| กระบวนการสมัครและการศึกษา | 15 |
| การรวบรวมข้อมูล | 15 |
| ภาพรวมของการรวบรวมข้อมูล | 18 |
| การประเมินประสิทธิภาพของไซโปรเฮปทาดีน | 18 |
| การจัดการเหตุการณ์และปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ | 19 |
| การหยุดการศึกษา | 19 |
| เกณฑ์ในการถอนตัวก่อนกำหนด | 19 |
| สถิติ | 19 |
| การคำนวณขนาดตัวอย่าง | 20 |
| การเข้าถึงข้อมูลต้นฉบับโดยตรงและกระบวนการประกันคุณภาพ | 20 |
| การรวบรวมและจัดเก็บข้อมูล | 20 |
| แถลงการณ์ด้านจริยธรรม | 20 |
| แถลงการณ์การปฏิบัติทางคลินิกที่ดี | 21 |
| การเงิน | 21 |

สาระสำคัญของการศึกษา

| | |
|--|---|
| รหัสระเบียบ | ##### |
| ชื่อเรื่อง | การทดลองนําร่องสำหรับการใช้ไฮโปรเซปทาตินในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รักษาในสถานพยาบาล: การทดลองแบบเปิดโดยสุ่มและมีกลุ่มควบคุม |
| หมายเลข NCT | ##### |
| ความเป็นมาโดยย่อ/คำชี้แจง/วัตถุประสงค์ | การศึกษาทางชีวเคมีได้แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มจำนวนอย่างมีนัยสำคัญของระดับเซโรโทนินในพลาสมาของผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีโรคในอวัยวะหลายส่วน ซึ่งดูเหมือนจะเป็นผลสืบเนื่องของภาวะตอบสนองของเกล็ดเลือดมากเกินไปและการทำหน้าที่ผิดปกติของผนังหลอดเลือดปอด หนึ่งในแนวทางการบำบัดมากมายที่มีศักยภาพในการแก้ไขความผิดปกติของการควบคุมเซโรโทนินดังกล่าวคือการใช้ไฮโปรเซปทาติน สารต้านเซโรโทนินที่มีแนวโน้มในการบรรเทาการทำหน้าที่ผิดปกติของปอดและระบบที่เกี่ยวข้องกับระดับเซโรโทนินในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น เราสันนิษฐานว่าการรักษาด้วยไฮโปรเซปทาตินจะช่วยเสริมผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาลได้ |
| วัตถุประสงค์ของการศึกษา | <ol style="list-style-type: none"> 1. เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญ (อัตราการเสียชีวิตใน 28 วัน ความจำเป็นและระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจทั้งแบบไม่บุกรุกและบุกรุก ระยะเวลาโดยรวมในการเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลและ ICU) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไฮโปรเซปทาตินเทียบกับกลุ่มควบคุม 2. ประเมินความปลอดภัยของการใช้ไฮโปรเซปทาตินในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล 3. ประเมินความก้าวหน้าของพารามิเตอร์ทางคลินิกและทางชีวเคมีของความรุนแรงของโรคในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม |
| รูปแบบการศึกษา | การทดลองนําร่องนี้เป็นการทดลองแบบไม่อำพรางโดยสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ออกแบบมาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเพิ่มไฮโปรเซปทาตินในมาตรฐานของการดูแลผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับเพียงการดูแลมาตรฐานโดยไม่ใช้ไฮโปรเซปทาติน |
| ประชากรที่ศึกษา | ผู้ป่วยมีอายุ 18 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการรักษาโควิด 19 ในสถานพยาบาลและต้องรับออกซิเจนเสริม (สเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 5 ขึ้นไป) |
| จำนวนผู้เข้าร่วม | N = ## ในกลุ่มที่มีการแทรกแซง (ไฮโปรเซปทาตินและการดูแลมาตรฐาน) N = ## ในกลุ่มควบคุม (การดูแลมาตรฐานเท่านั้น) |
| เกณฑ์การรับเข้าทดลอง | <ul style="list-style-type: none"> • ผู้ใหญ่ทั้งหมดซึ่งมีอายุ 18 ปีขึ้นไป และยืนยันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ RT-PCR • ต้องได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในสำหรับโควิด 19 และมีสถานะทางคลินิกสอดคล้องกับสเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 5 (รับการรักษาในสถานพยาบาล ต้องรับออกซิเจนอัตราการไหลต่ำผ่านหน้ากากหรือท่อช่วยหายใจทางจมูก) ขึ้นไป • สามารถรับความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวจากผู้ป่วยเองหรือจากการมอบอำนาจ • ไม่อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องละเว้นทั้งหมด |

| | |
|--|---|
| เกณฑ์ที่ต้องละเว้น | <ul style="list-style-type: none"> • ผู้ป่วยที่ได้สมัครในการทดลองบำบัดโครงการอื่นสำหรับโควิด 19 • ตั้งครรภ์ • ผู้ป่วยที่มีภาวะป่วยระยะสุดท้ายซึ่งพบอยู่แล้ว และมี ความคาดหมายคงชีพ < 6 เดือน • ผู้ป่วยที่มีความเปราะบางทางคลินิกตามสเกลความเปราะบางทางคลินิก 7 คะแนนขึ้นไป • ผู้ป่วยที่มีโรคปอดร้ายแรงที่พบอยู่แล้วและจำเป็นต้องได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนที่บ้าน • ผู้ป่วยโรคตับแข็งร้ายแรงซึ่งพบอยู่แล้ว (ระดับ C ตามการจัดประเภทด้วยวิธีไชด์พิว) • ผู้ป่วยที่เป็นต่อหินนมปิดซึ่งพบอยู่แล้ว • ผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตหรือกระเพาะปัสสาวะส่วนคออุดตันแบบแสดงอาการ • ผู้ป่วยที่มีประวัติชัก • ผู้ป่วยที่มีประวัติการตอบสนองไม่พึงประสงค์ต่อไฮโปรเซปทาติน • ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยยั้งโมโนเอมिनออกซิเดสระยะยาวหรือเมื่อไม่นานมานี้ |
| รูปแบบ เส้นทาง และหลักเกณฑ์การโดส | <p>ไฮโปรเซปทาตินไฮโดรคลอไรด์ชนิดเม็ดหรือน้ำ ทางปากหรือสายทางจมูกถึงกระเพาะอาหาร</p> <p>ขนาดยา: 8 มก. ทุก 8 ชั่วโมงทุกวัน เริ่มจากเมื่อเริ่มปรากฏภาวะพร่องออกซิเจน เป็นระยะเวลาเจ็ด (7) วัน โดยลดเหลือ 4 มก. ทุก 8 ชั่วโมงเมื่อผู้ป่วยแสดงถึงการฟื้นตัวอย่างต่อเนื่องจากภาวะหายใจล้มเหลว (นิยามโดยการฟื้นตัวอย่างต่อเนื่องกลับเข้าสู่สเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 5)</p> |
| จุดสิ้นสุดการศึกษา | <p>จุดสิ้นสุดปฐมภูมิ</p> <ol style="list-style-type: none"> I. การเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ณ วันที่ 28 หลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา II. จำนวนวันรวมของการเข้ารักษาในสถานพยาบาล III. จำนวนวันรวมของการรักษาใน ICU หากจำเป็น IV. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก (HFNC หรือ NIPPV) V. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก <p>จุดสิ้นสุดทุติยภูมิ</p> <ol style="list-style-type: none"> I. การประเมินความปลอดภัยอันเกี่ยวข้องกับผลที่ไม่พึงประสงค์จากไฮโปรเซปทาตินที่น่าสงสัยทั้งหมด ในระหว่าง 28 วันแรกหลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา: <ol style="list-style-type: none"> I. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ II. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง III. ปฏิกริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ II. ความก้าวหน้าของผู้เข้าร่วมตามสเกลการดำเนินโรคของ WHO ณ วันที่ 3, 5, 7, 10, 14 และ 28 หลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา III. ผลลัพธ์ทางชีวเคมี: <ol style="list-style-type: none"> I. ค่าที่แย่ที่สุดของการประเมินในห้องปฏิบัติการสำหรับครีเอตินิน, CRP, D-Dimer, LDH และจำนวนเกล็ดเลือด ณ วันที่ 3, 5, 7, 10, 14 และ 28 หลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา |
| ระยะเวลาการศึกษา | <p>1 มิถุนายน 2021 - 31 กรกฎาคม 2021</p> |

ข้อมูลการติดต่อ

| | |
|-----------------------|-------|
| บทบาท | |
| ผู้วิจัยฝ่ายประสานงาน | ##### |
| ผู้วิจัยหลัก | ##### |
| ทีมค้นคว้า | ##### |

คำศัพท์และคำย่อ

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (ภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน)

AKI: Acute Kidney Injury (ภาวะไตวายเฉียบพลัน)

COVID-19: Coronavirus diseases 2019 (โรคโคโรนาไวรัส 2019)

CRP: C Reactive Protein (โปรตีนตอบสนอง C)

FiO₂: Inspired Fraction of Oxygen (สัดส่วนของออกซิเจนจากการหายใจเข้า)

HFNC: High Flow Nasal Cannula (สายออกซิเจนแบบผ่านจมูกอัตราการไหลสูง)

ICU: Intensive Care Unit (หน่วยรักษาพยาบาลผู้ป่วยขั้นวิกฤต)

IMV: Invasive Mechanical Ventilation (เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก)

IRB: Institutional Review Board (คณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบัน)

ERB: Ethics Review Board (คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม)

NIPPV: Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกแบบไม่บุกรุก)

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (โคโรนาไวรัสที่ก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2)

SOC: Standard of Care (มาตรฐานการดูแล)

SpO₂: Peripheral oxygen saturation (ความอิ่มตัวของออกซิเจนส่วนนอก)

ULN: Upper limit of normal (ขีดจำกัดบนของเกณฑ์ปกติ)

ความเป็นมาและคำชี้แจง

ในขณะนี้ ทางเลือกในการรักษาโควิด 19 ขั้นร้ายแรงมีจำกัด โดยมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 40% หากได้รับการดูแลตามมาตรฐาน การกำหนดลักษณะของโรคในปัจจุบันได้ระบุนการตอบสนองภาวะอักเสบมากผิดปกติของภูมิคุ้มกันอย่างไม่เหมาะสมเป็นหนึ่งในปัจจัยหลักที่นำไปสู่สภาวะไม่สามารถชดเชยได้ทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยโควิด 19 (1-5) ด้วยเหตุนี้ หลักเกณฑ์การบำบัดเพื่อบรรเทาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันดังกล่าวอาจสามารถปรับเปลี่ยนเส้นทางดำเนินโรคทางคลินิกได้ การศึกษานี้ดำเนินการเพื่อประเมินว่าการใช้ไซโปรเฮปทาตินในการบำบัดด้วยยาเสริมสำหรับการดูแลตามมาตรฐานจะส่งผลให้เกิดประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาลหรือไม่

ความเป็นมาและการพิจารณาขนาดยาไซโปรเฮปทาตินสำหรับการบำบัดรักษาผู้ป่วยโควิด 19

หลักฐานใหม่บ่งชี้ว่ามีความแตกต่างที่สำคัญระหว่างภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) เนื่องจาก SARS-CoV-2 และเนื่องจากสาเหตุอื่นๆ ภาวะ ARDS ใน SARS-CoV-2 มีลักษณะที่เด่นชัด เช่น มีลิ้มเลือดจำนวนมากในหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดเล็กในปอด และความเสียหายร้ายแรงที่ผนังหลอดเลือด (6-11) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยภาวะ ARDS จากโรคโควิด 19 มีลิ้มเลือดขนาดเล็กในหลอดเลือดฝอยลงมปอดมากกว่าผู้ป่วยในการศึกษาตามรุ่นตามประวัติที่เสียชีวิตจากภาวะ ARDS จากไข้หวัดใหญ่ H1N1 ถึง 9 เท่า (12) ในการชันสูตรอีกกลุ่มหนึ่ง พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโควิด 19 มีลิ้มเลือดที่มีเกล็ดเลือดสูงจำนวนมากในปอดและหลอดเลือดขนาดเล็กของอวัยวะหลายส่วน แม้จะได้รับการบำบัดด้วยการต้านการแข็งตัวของเลือด (11) การตรวจสอบอย่างเป็นระบบของการศึกษาจากการชันสูตรเกี่ยวกับโควิด 19 ยังได้รายงานถึงอัตราการเกิดลิ้มเลือดขนาดเล็กในปอดสูง ซึ่งพบใน 57% ของผู้ป่วยโควิด 19 เมื่อเปรียบเทียบกับ 24% ของผู้ป่วย H1N1 (13) การศึกษาซึ่งใช้วิธีธอมโบอีลาสโตกราฟี (TEG) ยังได้แสดงถึงรูปแบบของภาวะเลือดแข็งตัวง่ายในผู้ป่วยโควิด 19 ระดับร้ายแรง แม้จะได้รับการบำบัดด้วยการต้านการแข็งตัวของเลือด (14-16) นอกจากนี้ ภาวะพร่องออกซิเจนจากปอดอักเสบในโควิด 19 มักไม่อยู่ในสัดส่วนที่เหมาะสมสำหรับความเปลี่ยนแปลงของปริมาตรแก๊สในปอดซึ่งวัดด้วยความยืดหยุ่นของระบบหายใจ (17) การศึกษาด้วยการประมวลผลภาพยังแสดงถึงหลักฐานของการระบายอากาศ/การกำซาบ (V/Q) ไม่สอดคล้องกันโดยขาดการควบคุม รวมถึงความเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดปอดที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องในการกำซาบ (18, 19) เมื่อพิจารณารวมกัน ศึกษาเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าภาวะ ARDS จากโควิด 19 มีลักษณะสำคัญคือสภาวะเลือดแข็งตัวได้ง่ายและมีการกระตุ้นเกล็ดเลือดสูง เกิดลิ้มเลือดในหลอดเลือดขนาดใหญ่และเล็กอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดปอดซึ่งมักบำบัดโดยการต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยวิธีดั้งเดิมไม่ได้ผล ไซโปรเฮปทาตินซึ่งเป็นสารต้านเซโรโทนินซึ่งมีข้อมูลความปลอดภัยที่ครอบคลุม เป็นสารที่น่าจะสามารถช่วยลดเกล็ดเลือดและการทำหน้าที่ผิดปกติของผนังหลอดเลือด รวมถึงเสริมผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยโควิด 19 ระดับร้ายแรงได้

การกระตุ้นเกล็ดเลือดและความผิดปกติของผนังหลอดเลือดภาวะ ARDS จากโควิด 19

แม้เกล็ดเลือดจะมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงชนิดเฉียบพลันของปอดและ ARDS อย่างครอบคลุม (20-22) แต่ได้มีการระบุมากขึ้นว่าการกระตุ้นเกล็ดเลือดมากเกินไป การกระตุ้นเกล็ดเลือด และการสะสมของเกล็ดเลือด-เม็ดเลือดขาว เป็นลักษณะเด่นของการก่อโรคโควิด 19 (23-25) มีการพบโมเลกุล RNA ของ SARS-CoV-2 ในเกล็ดเลือดของมนุษย์ และเกิดการกระตุ้นมากเกินไปเนื่องจากไวรัส ซึ่งนำไปสู่การจับยึดมากขึ้นและการสลายเกรนูล (26) ที่สำคัญคือ ระดับการกระตุ้นเกล็ดเลือดมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของอาการป่วย จึงเน้นให้เห็นถึงผลกระทบทางคลินิกของเกล็ดเลือดที่มีการกระตุ้นทางพยาธิวิทยาเหล่านี้ (24, 27) ภาวะลิ้มเลือดอุดตันโดยตรงอาจมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของโรคระดับร้ายแรง และได้แสดงให้เห็นแล้วในปอด ไต และหัวใจของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ การสะสมของเกล็ดเลือด-นิวโทรฟิลที่หลอดเลือดคือองค์ประกอบสำคัญของภาวะลิ้มเลือดอุดตันโดยตรง ซึ่งสัมพันธ์กับความร้ายแรงของโรคปอด และสารบ่งชี้สัญญาณเกล็ดเลือดได้แสดงถึงลักษณะปรากฏของเกล็ดเลือดที่โดดเด่นใน

โรคที่ร้ายแรง (28) มีการพบความสัมพันธ์ระหว่างเซโรโตนินที่ปล่อยออกมาในระหว่างการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการเรียกเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ (29)

เป็นที่พิสูจน์แล้วว่าเกล็ดเลือดมีความจำเป็นสำหรับการสร้าง ร้างแหภายนอกนิวโทรฟิล (Neutrophil Extracellular Trap - NET) ซึ่งกระบวนการนี้เรียกว่า NETosis มีการตรวจพบ NET ในซีรัมของผู้ป่วยโควิด 19 ซึ่งระดับมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (30) ข้อมูลบ่งบอกว่า NETosis อาจถูกกระตุ้นจากเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นโดย P ซีเลกทิน โปรตีนชนิดหนึ่งซึ่งมีการแสดงออกมากขึ้นเช่นกันในผู้ป่วยโควิด 19 ระดับร้ายแรงใน ICU (31, 32)

เซโรโตนิน ผลพลอยได้ของการกระตุ้นเกล็ดเลือดและเป็นสารสื่อกลางสำหรับความตึงของหลอดเลือดปอด

จากสารสื่อกลางชนิดต่างๆ ที่ปล่อยออกมาจากแกรนูลของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นในกรณีโควิด 19 เซโรโตนินมีความเฉพาะตัวเนื่องจากผนังหลอดเลือดปอดที่อยู่ในสภาพตึงผลอย่างมากต่อการกำจัดสาร (33, 34) เมื่อพิจารณาการปล่อยเซโรโตนินระดับสูงจากเกล็ดเลือดในกรณีโควิด 19 หลักฐานทางมีนุษยวิทยาได้ชี้ให้เห็นว่าความเสียหายเนื่องจาก SARS-CoV-2 เกี่ยวข้องกับอะพอพโทซิสของเพริไซต์ภายในโครงสร้างผนังหลอดเลือดปอด (35) ซึ่งเป็นส่วนที่เสริมความผิดปกติของผนังหลอดเลือดปอดที่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของปอดเฉียบพลันในกรณีโควิด 19 (12, 36) ผลสุทธิของความผิดปกติของผนังหลอดเลือดปอดดังกล่าวรวมกับการปล่อยเซโรโตนินระดับสูงจากเกล็ดเลือด ส่งผลให้เกิดสภาวะการขจัดเซโรโตนินบกพร่องอย่างรุนแรง (37, 38)

ระดับที่สูงขึ้นของเซโรโตนินในระบบหลอดเลือดขนาดเล็กของปอดอาจเป็นการตอบสนองต่อความผิดปกติจำนวนหนึ่งที่พบจากการตรวจด้วยรังสีและการหายใจของกรณีโควิด 19 ซึ่งรวมถึงการควบคุมความตึงหลอดเลือดปอดบกพร่อง (19, 39) ภาพสแกน CT ความละเอียดสูงได้ระบุการตีบของหลอดเลือดกระจายตัวในระบบหลอดเลือดขนาดเล็กของปอด ซึ่งเป็นหนึ่งในความผิดปกติเริ่มแรกของความเสียหายของปอดจากโควิด 19 ซึ่งพบได้แม้ก่อนเกิดลักษณะของสิ่งแปลกปลอมแทรกซึมในปอดที่มีนัยสำคัญ (40) ในการวิจัยในสุนัข การเพิ่มขึ้นของเซโรโตนินอย่างต่อเนื่องนำไปสู่ภาวะพร่องออกซิเจนและความต้านทานของหลอดเลือดปอดสูงเป็นห้าเท่า (41) เมื่อพิจารณาบทบาทของเซโรโตนินในฐานะสารสื่อกลางของความตึงหลอดเลือดปอด มีความสมเหตุสมผลที่เซโรโตนินอาจเป็นปัจจัยของภาวะพร่องออกซิเจนและความรุนแรงทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยโควิด 19

หลักฐานสนับสนุนการต้านเซโรโตนิน

ข้อมูลจากทั้งการวิจัยในสัตว์และการศึกษาในมนุษย์จำนวนหนึ่งได้สนับสนุนว่าการต้านเซโรโตนินมีแนวโน้มที่จะช่วยปรับปรุงเกี่ยวกับการตีบของหลอดเลือดปอด การกระตุ้นเกล็ดเลือด และร่างแหเกล็ดเลือด ในบริบทของความเสียหายของปอดและ ARDS ไชโพรเซปทาตินได้แสดงถึงความสามารถในการยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดซึ่งชักนำด้วย ADP และเสริมผลด้วยเซโรโตนิน การแสดงออกของ P ซีเลกทิน และการกระตุ้นของไกลโคโปรตีน (GP) IIb-IIIa (42) ในการวิจัยในสัตว์ ทั้งไชโพรเซปทาตินและเมธิเซอร์ไซด์ต้านตัวรับ 5HT-2 ต่างได้แสดงถึงความสามารถในการย้อนการปล่อยเซโรโตนินจากเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นและการตีบของหลอดเลือดปอดที่เป็นผลสืบเนื่อง (43, 44) นอกจากนี้ ไชโพรเซปทาตินยังลดร่างแหและการรวมตัวของเกล็ดเลือดในการศึกษาจำนวนหนึ่งในการวิจัยในสุนัข ARDS (45, 46)

คีแทนเซอรินซึ่งเป็นสารต้านตัวรับ 5HT-2 อีกชนิดหนึ่งสามารถลดความดันเลือดในปอดสูงและการไหลล้นของหลอดเลือดปอด และยังบรรเทาภาวะออกซิเจนในเลือดแดงต่ำสำหรับผู้ป่วย ARDS ระยะเริ่มแรกอีกด้วย (47) ความเปลี่ยนแปลงของระบบหลอดเลือดเหล่านี้มาพร้อมกับการเกิดร่างแหเกล็ดเลือดภายในปอดและการปล่อยเซโรโตนินของเกล็ดเลือดระดับสูง ซึ่งบรรเทาได้โดยการให้คีแทนเซอรินเช่นกัน การศึกษาอื่นๆ จำนวนหนึ่งเกี่ยวกับคีแทนเซอริน ไชโพรเซปทาติน และ

สารต้านตัวรับ 5HT-2 ชนิดอื่นๆ พบว่าช่วยยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดเช่นกัน (42, 48-50) จึงคาดว่าน่าจะช่วยเสริมผลการรักษาของปอดในกรณีป่วยขั้นวิกฤติได้ เซโรโทนินได้แสดงถึงบทบาทเกี่ยวกับพังผืดที่ปอดเช่นกัน โดยส่งเสริมการปล่อย TGF- β ซึ่งผลดังกล่าวสามารถบรรเทาได้ด้วยการให้ไซโปรเฮปทาดีน (51)

การใช้ยาต้านอาการทางจิตหรือยาต้านซึมเศร้าที่มีคุณสมบัติต้านตัวรับ 5-HT_{2A} เป็นตัวทำนายสำคัญของความเสี่ยงการเสียชีวิตที่ลดลง (52)

โดยสรุปแล้ว มีข้อมูลพื้นฐานที่มีน้ำหนักถึงความเป็นไปได้ทางชีววิทยาว่าการต้านตัวรับ 5HT-2 น่าจะช่วยปรับปรุงผลลัพธ์ทางคลินิกสำหรับโควิด 19 ได้ ไซโปรเฮปทาดีน ซึ่งเป็นยาที่ปลอดภัย และผู้ป่วยทนต่อฤทธิ์ยาได้ดี มีศักยภาพในการลดภาวะพร่องออกซิเจนเนื่องจากการตีบของหลอดเลือดปอดที่มีเซโรโทนินเป็นสื่อกลาง ลดการเกิดร่างแหเกล็ดเลือดและลิ่มเลือดขนาดเล็กในปอด รวมถึงยับยั้งการกระตุ้นและการรวมตัวของเกล็ดเลือดในภาวะ ARDS กรณีโควิด 19 ได้

การศึกษาทางคลินิกสำหรับโควิด 19

ในการศึกษาย้อนหลังในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาในสถานพยาบาลเนื่องจากโควิด 19 ระดับร้ายแรง การไม่ใช้ (เทียบกับการใช้) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทซึ่งมีคุณสมบัติต้านตัวรับเซโรโทนิน 2A เป็นตัวทำนายที่สำคัญของความเสี่ยงของการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด 19 ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจบางรายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่สามารถต้านตัวรับเซโรโทนิน 2A เพื่อควบคุมภาวะกระสับกระส่ายและภาวะสับสนเฉียบพลันใน ICU พบความเชื่อมโยงเชิงบวกที่ชัดเจนระหว่างการรักษาด้วยยาและการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของจำนวนลิมโฟไซต์สมบูรณ์และการลดลงของอัตราส่วนนิวโทรฟิล:ลิมโฟไซต์ ซึ่งอาจเกิดกีดกันการอักเสบที่น่าจะได้ผล (52)

วัตถุประสงค์ของการทดลอง

การทดลองนาร่องนี้เป็นแบบเปิด โดยสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ออกแบบขึ้นเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเพิ่มยาไซโปรเฮปทาตินลงในการดูแลมาตรฐาน โดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานซึ่งไม่ใช้ไซโปรเฮปทาติน ในผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล

วัตถุประสงค์หลัก

เปรียบเทียบผลทางคลินิกที่สำคัญระหว่างกลุ่มไซโปรเฮปทาตินเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังที่อธิบายด้านล่างนี้:

- I. การเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ณ วันที่ 28 หลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา
- II. จำนวนวันรวมของการเข้ารับรักษาในสถานพยาบาล
- III. จำนวนวันรวมของการรักษาใน ICU หากจำเป็น
- IV. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก (HFNC หรือ NIPPV)
- V. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก

วัตถุประสงค์รอง

ประเมินความปลอดภัยของการใช้ไซโปรเฮปทาตินในผู้ป่วยโควิด COVID-19 หลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา

ประเมินแนวโน้มของสเกลการดำเนินโรคของ WHO ตลอดระยะเวลาของการศึกษาในผู้ป่วยหลังจากที่ได้เข้าร่วมการศึกษา

ประเมินความก้าวหน้าของตัวบ่งชี้ทางคลินิกสำหรับการให้ออกซิเจน อัตราการหายใจ สารบ่งชี้สัญญาณการอักเสบในพลาสมา การทำงานของไต และจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยหลังจากเข้าร่วมการศึกษา

รูปแบบการทดลอง

การทดลองนาร่องนี้เป็นการทดลองแบบไม่อำพรางโดยสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ออกแบบมาเพื่อประเมินความเป็นไปได้ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของการเพิ่มไซโปรเฮปทาตินในมาตรฐานของการดูแลผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล เปรียบเทียบกับการดูแลมาตรฐานโดยไม่ใช้ไซโปรเฮปทาติน

จำนวนผู้เข้าร่วมในการทดลอง

N = ## ในกลุ่มที่มีการแทรกแซง (เพิ่มไซโปรเฮปทาตินในการดูแลมาตรฐาน)

N = ## ในกลุ่มที่ไม่มีการแทรกแซง (มีการดูแลมาตรฐานเท่านั้น)

กลุ่มที่มีการแทรกแซง

ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่มีการแทรกแซงจะได้รับการบำบัดและดูแลมาตรฐานสำหรับโควิด 19 เสริมด้วยยาไซโปรเฮปทาติน ตามหลักเกณฑ์ด้านล่างนี้:

- ไซโปรเฮปทาติน 8 มก. ทุก 8 ชั่วโมงทุกวัน เริ่มจากเมื่อเริ่มปรากฏภาวะพร่องออกซิเจนเป็นระยะเวลาเจ็ด (7) วัน โดยลดเหลือ 4 มก. ทุก 8 ชั่วโมงเมื่อผู้ป่วยแสดงถึงการฟื้นตัวอย่างต่อเนื่องจากภาวะหายใจล้มเหลว (นิยามโดยการฟื้นตัวอย่างต่อเนื่องกลับเข้าสู่สเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 5)

กลุ่มที่ไม่มีการแทรกแซง

ผู้เข้าร่วมในกลุ่มควบคุมจะได้รับการบำบัดและดูแลมาตรฐานสำหรับโควิด 19 เท่านั้น โดยไม่ใช้ไซโปรเฮปทาติน

จุดสิ้นสุดปฐมภูมิ

จุดสิ้นสุดปฐมภูมิของการศึกษานี้ได้แก่:

- I. การเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ณ วันที่ 28 หลังจากเข้าร่วมการศึกษา
- II. จำนวนวันรวมของการเข้ารับรักษาในสถานพยาบาล
- III. จำนวนวันรวมของการรักษาใน ICU หากจำเป็น
- IV. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก (HFNC หรือ NIPPV)
- V. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก

จุดสิ้นสุดทุติยภูมิ

จุดสิ้นสุดทุติยภูมิของการศึกษานี้ได้แก่:

- I. การประเมินความปลอดภัยอันเกี่ยวข้องกับผลที่ไม่พึงประสงค์จากไซโปรเฮปทาตินที่นำสงสัยทั้งหมด ในระหว่าง 28 วันแรกหลังจากเข้าร่วมการศึกษา:
 - I. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
 - II. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง
 - III. ปฏิกริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์
- II. ความก้าวหน้าของผู้เข้าร่วมตามสเกลการดำเนินโรคของ WHO ณ วันที่ 3, 5, 7, 10, 14 และ 28 หลังจากเข้าร่วมการศึกษา
- III. ผลลัพธ์ทางชีวเคมี:
 - I. ค่าที่แย่ที่สุดของการประเมินในห้องปฏิบัติการสำหรับครีเอตินิน, CRP, D-Dimer, LDH และจำนวนเกล็ดเลือด ณ วันที่ 3, 5, 7, 10, 14 และ 28 หลังจากเข้าร่วมการศึกษา

การคัดเลือกผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดเข้ารับการรักษาคovid 19 ในสถานพยาบาลที่ศูนย์การแพทย์ ##### จะได้รับการประเมินคุณสมบัติตามเกณฑ์เพื่อเข้าร่วมการศึกษานี้

เกณฑ์การรับสมัครเข้าร่วมการทดลอง

เกณฑ์การรับสมัครเข้าร่วมการทดลองได้แก่:

- ผู้ใหญ่ทั้งหมดซึ่งมีอายุ 18 ปีขึ้นไป และยืนยันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ RT-PCR
- ต้องรับการรักษาเป็นผู้ป่วยในสำหรับโควิด 19 และมีสถานะทางคลินิกสอดคล้องกับสเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 5 (รับการรักษาในสถานพยาบาล ต้องรับออกซิเจน อัตราการไหลต่ำผ่านหน้ากากหรือท่อช่วยหายใจทางจมูก) ขึ้นไป (โปรดดูภาคผนวก 1)
- สามารถรับความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวจากผู้ป่วยเองหรือจากการมอบอำนาจ
- ไม่อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องละเว้นทั้งหมด

เกณฑ์ที่ต้องละเว้นการสมัครเข้าร่วมการทดลอง

เกณฑ์ที่ต้องละเว้นการสมัครเข้าร่วมการทดลองได้แก่:

- ผู้ป่วยที่ได้สมัครในการทดลองบำบัดโครงการอื่นสำหรับโควิด 19
- ตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีภาวะป่วยระยะสุดท้ายซึ่งพบอยู่แล้ว และมีความคาดหมายคงชีพ < 6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีความเปราะบางทางคลินิกตามสเกลความเปราะบางทางคลินิก 7 2คะแนนขึ้นไป (โปรดดูภาคผนวก 2)
- ผู้ป่วยที่มีโรคปอดร้ายแรงที่พบอยู่แล้วและจำเป็นต้องได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนที่บ้าน
- ผู้ป่วยโรคตับแข็งร้ายแรงซึ่งพบอยู่แล้ว (ระดับ C ตามการจัดประเภทด้วยวิธีไชด์พิว)
- ผู้ป่วยที่เป็นต่อหื่นมมปิดซึ่งพบอยู่แล้ว
- ผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตหรือกระเพาะปัสสาวะส่วนคออุดตันแบบแสดงอาการ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติชัก
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการตอบสนองไม่พึงประสงค์ต่อไฮโปรเซปทาติน
- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยยั้งโมโนเอมีนออกซิเดสระยะยาวหรือเมื่อไม่นานมานี้

การรักษาที่ทำการศึกษา

คำอธิบาย

ไซโปรเฮปทาดีนคือสารต้านฮิสตามีนและเซโรโทนิน ซึ่งให้ผลในการต้านโคลิเนอร์จิก

รูปแบบยา

ยาเม็ด, ทางปาก, ในรูปไฮโดรคลอไรด์, ทั่วไป: 4 มก.

ยาน้ำ, ทางปาก, ทั่วไป: 2 มก./มล.

การโดส: ความบกพร่องของไต

ไม่มีการระบุการปรับขนาดยาในฉลากของผู้ผลิต อย่างไรก็ตาม ภาวะไตล้มเหลวส่งผลให้การกำจัดลดลง

การโดส: ความบกพร่องของตับ

ไม่มีการระบุการปรับขนาดยาในฉลากของผู้ผลิต

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน

ไซโปรเฮปทาดีนได้รับการพิสูจน์ทางคลินิกถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะต่อไปนี้:

- โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดเป็นได้ตลอดทั้งปีและตามฤดูกาล
- โรคจมูกอักเสบจากเส้นเลือดหรือเส้นประสาทเยื่อจมูกผิดปกติ
- เยื่อบุตาอักเสบจากอาการแพ้ เนื่องจากการสูดดมสารก่อภูมิแพ้และอาหาร
- มีอาการแสดงภูมิแพ้ทางผิวหนังชนิดไม่ร้ายแรงและไม่ซับซ้อนของลมพิษและการบวมใต้ชั้นผิวหนัง
- การกระตือรือร้นจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ต่อเลือดหรือพลาสมา
- ลมพิษที่เกิดจากความเย็น
- รอยโรคลมพิษจากการขีดข่วน
- ใช้บำบัดปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลันร่วมกับยาเอพิเนฟรินและมาตรการมาตรฐานอื่นๆ หลังจากที่สามารถควบคุมอาการแสดงเฉียบพลันต่างๆ ได้แล้ว

นอกจากนี้ ไซโปรเฮปทาดีนมี การใช้นอกข้อบ่งใช้ เช่น:

- การรักษาเซโรโทนินซินโดรม
- การกระตุ้นความอยากอาหารในกรณีโรคเรื้อรัง
- ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของไขสันหลัง

กลไกการทำงานของไซโปรเฮปทาดีน

ความสามารถในการต้านฮิสตามีนและต้านเซโรโทนินพร้อมให้ผลต้านโคลิเนอร์จิก เข้าจัดการฮิสตามีนสำหรับไซต์ตัวรับ H₁ บนเซลล์เซลล์ปฏิบัติงานซึ่งอยู่ในทางเดินอาหาร หลอดเลือด และทางเดินหายใจ

ความปลอดภัยเกี่ยวกับไซโปรเฮปทาดีน

ไซโปรเฮปทาดีนเป็นสารต้านฮิสตามีนรุ่นแรก และได้รับการจัดใน Beers Criteria เป็นยาที่อาจไม่เหมาะสมและพึงหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป เนื่องจากคุณสมบัติต้านโคลิเนอร์จิกซึ่งเป็นผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อภาวะสับสน ปากแห้ง ท้องผูก และผลจากการต้านโคลิเนอร์จิกหรือความเป็นพิษอื่นๆ

ข้อมูลที่รวบรวมขึ้นเป็นข้อมูลความปลอดภัยของไซโปรเฮปทาตินสำหรับผู้ป่วย ICU จำกัดเพียงกลุ่มเคสสำหรับ การใช้ไซโปรเฮปทาตินในผู้ป่วยที่มีอาการเซโรโทนินซินโดรม (ไม่มีการรายงานผลไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญในการใช้ไซโปรเฮปทาตินในสองกลุ่มเคส) (53, 54)

ข้อบ่งห้ามในการใช้ไซโปรเฮปทาติน

การใช้ในทารกแรกเกิดหรือทารกที่เกิดก่อนกำหนด รวมถึงมารดาที่ให้นมบุตร ภาวะภูมิไวเกินต่อไซโปรเฮปทาตินหรือองค์ประกอบใดๆ ของสูตรยา การบำบัดด้วยยั้งโมโนเอมีนออกซิเดส ต้อหินมุมปิด ทางเดินอาหารอุดตันจากแผลในกระเพาะอาหาร ต่อมลูกหมากโตชนิดแสดงอาการ กระเพาะปัสสาวะส่วนคออุดตัน ไพโลรัสและลำไส้เล็กตอนต้นตีบหรืออุดตัน

ข้อพิจารณาเกี่ยวกับการตั้งครรภ์

ตามฉลากของผลิตภัณฑ์ ไม่พบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเกี่ยวกับความผิดปกติแต่กำเนิดหลังจากมารดาใช้ไซโปรเฮปทาตินในระหว่างไตรมาสที่หนึ่ง สอง หรือสาม ในการศึกษาสองครั้งในสตรีมีครรภ์ อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถปฏิเสธความเป็นไปได้ของอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

หลังจากให้ไซโปรเฮปทาติน HCI ระบุฉลาก 14C ชนิดเม็ด จำนวน 4 มก. ทางปากหนึ่งครั้งในอาสาสมัครปกติ พบการขับถ่ายกัมมันตภาพรังสีในอุจจาระ 2 ถึง 20% มีกัมมันตภาพรังสีในอุจจาระเพียงประมาณ 34% เท่านั้นที่เป็นยารูปเดิม ซึ่งคิดเป็นน้อยกว่า 5.7% ของขนาดยา มีการขับกัมมันตภาพรังสี 40% ของปริมาณที่ให้ในรูปปัสสาวะ ไม่พบยารูปเดิมในปริมาณที่ตรวจวัดได้ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่รับยาขนาด 12 ถึง 20 มก. ต่อวันในระยะยาว เมตาโบไลต์หลักที่พบในปัสสาวะมนุษย์สามารถระบุได้ว่าเป็นควอเทอนารีแอมโมเนียมกลูคูโรไนด์คอนจูเกตของไซโปรเฮปทาติน ภาวะไตล้มเหลวส่งผลให้การกำจัดลดลง

- การดูดซึม: ดูดซึมทางลำไส้ได้ดี
- เมตาโบลิซึม: ส่วนใหญ่เกิดกลูคูโรนเดชันกับเมตาโบไลต์ในตับ
- การขจัดครึ่งชีวิต: เมตาโบไลต์: ~16 ชั่วโมง
- เวลาถึงระดับสูงสุด, พลาสมา: เมตาโบไลต์: 6 ถึง 9 ชั่วโมง
- การขับถ่าย: ทางปัสสาวะ (~40% ส่วนใหญ่เป็นเมตาโบไลต์) และทางอุจจาระ (2% ถึง 20% และมียารูปเดิม <6%)

ข้อพิจารณาในการรักษาด้วยยาร่วม

การใช้ไซโปรเฮปทาตินร่วมกับยาต่อไปนี้มีความเกี่ยวข้องกับผลต่อไปนี้:

- ตัวยับยั้งโมโนเอมีนออกซิเดส: อาจทำให้เกิดผลของการต้านโคลิเนอร์จิกระยะยาวและรุนแรง
- ครีโธอะปีน: อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อผลข้างเคียงจากการต้านโคลิเนอร์จิก ซึ่งรวมถึงลำไส้อุดตัน
- บuprofen: อาจส่งผลให้เกณฑ์กระตุ้นการชักลดลง
- สโคโพลามีน: อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของ CNS ลำไส้อุดตัน และปัสสาวะไม่ออก
- โคลซาปีน: อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อความเป็นพิษของสารต้านโคลิเนอร์จิก และปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร
- ไทโอทรอเพียม: อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อผลข้างเคียงจากสารต้านโคลิเนอร์จิก
- โดเนเพซิล: อาจส่งผลให้เกณฑ์กระตุ้นการชักลดลง
- พาร์็อกซีทีนและฟลูออกซีทีน: อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของพาร์็อกซีทีนและฟลูออกซีทีนลดลง

- อะแมนทาดิน: อาจส่งผลเสริมฤทธิ์ของสารต้านโคลิเนอร์จิก

ผลข้างเคียงของการใช้ไซโปรเฮปทาตินที่มีการรายงาน

จากข้อมูลเท่าที่มีอยู่ทั้งที่ไม่ใช่ทางคลินิก ทางคลินิก และข้อมูลหลังวางจำหน่ายสำหรับไซโปรเฮปทาติน ผลที่อาจเกิดขึ้นที่พบได้บ่อยที่สุดซึ่งอาจพบในผู้เข้าร่วมที่ได้รับไซโปรเฮปทาตินตามกลุ่มประชากรและระยะเวลาการรักษาที่ได้วางแผนไว้มีดังนี้:

- ระบบประสาทส่วนกลาง: สงบประสาทและง่วง (มักเกิดขึ้นชั่วคราว) มึนงง การประสานงานถูกรบกวน สับสน กระวนกระวาย ตื่นเต้น ตื่นกลัว สั่น ไวต่อสิ่งเร้า นอนไม่หลับ สัมผัสเพี้ยน ประสาทอักเสบ ชัก เคลิ้มสุข หลอน ปัญหาด้านการควบคุมอารมณ์หมดสติ
- ผิวหนัง: อาการแสดงของอาการแพ้ ผื่นคันและบวม เหงื่อออกมากผิดปกติ ลมพิษ ไวต่อแสง
- การรับรู้ความรู้สึกเฉพาะ: การอักเสบของหูชั้นในเฉียบพลัน ตามัว เห็นภาพซ้อน เวียนศีรษะแบบรู้สึกหมุน เสียงรบกวนในหู
- หัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตต่ำ ใจสั่น หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ การบีบตัวของหัวใจพิเศษ ช็อกจากภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลัน
- ระบบเลือด: โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก เม็ดเลือดขาวต่ำ ขาดเกรนูลโอไซต์ เกล็ดเลือดต่ำ
- ระบบย่อยอาหาร: น้ำดีคั่ง ตับล้มเหลว ตับอักเสบ การทำงานของตับผิดปกติ ปากแห้ง ปวดเสียดยอดอก เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องผูก ตัวเหลือง
- ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์: ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะไม่ออก ประจำเดือนมาก่อนกำหนด
- ระบบทางเดินหายใจจมูกและคอแห้ง สารคัดหลั่งในหลอดลมข้น แน่นหน้าอกและหายใจมีเสียงหวีด คัดจมูก

ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยไซโปรเฮปทาติน มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่ออาการสับสน ปากแห้ง ท้องผูก และผลจากการต้านโคลิเนอร์จิกหรือความเป็นพิษอื่นๆ พึงหลีกเลี่ยงการใช้งานเช่นกัน เนื่องจากการขจัดสารลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นและการด้อย่างที่เกี่ยวกับการใช้เป็นยานอนหลับ

การหยุดยาไซโปรเฮปทาติน

ควรหยุดยาไซโปรเฮปทาตินหากผู้ป่วยเกิดอาการต้านโคลิเนอร์จิก เช่น ภาวะสับสนเฉียบพลัน หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ลำไส้อุดตัน ปัสสาวะไม่ออก ตามัว การทำหน้าที่ผิดปกติของตับ (ตามรายการด้านบน) หรือความผิดปกติของระบบเลือด (ตามรายการด้านบน) ซึ่งแพทย์ผู้ทำการรักษาเห็นว่าเกี่ยวข้องกับการให้ไซโปรเฮปทาติน

อาสาสมัครจะถูกถอนออกจากการทดลองหากพบความเป็นพิษที่ถาวรหรือไม่สามารถยอมรับได้ อันเกี่ยวข้องกับการรักษา มีการบันทึกเหตุผลสำหรับผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้หยุดให้ไซโปรเฮปทาติน ในกรณีที่หยุดให้ไซโปรเฮปทาติน ผู้ป่วยจะยังคงรวมอยู่ในการศึกษา ติดตามผล และเฝ้าสังเกตเหมือนกับผู้ป่วยในกลุ่มแทรกแซง

การใช้เกินขนาด

ประเภทของปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์เมื่อใช้ไซโปรเฮปทาตินเกินขนาดมีลักษณะคล้ายกับปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ที่พบเมื่อใช้ตามขนาดยาที่แนะนำบนฉลาก ปฏิกิริยาจากการใช้สารต้านฮิสตามีนเกินขนาดอาจแตกต่างกันไป ตั้งแต่ลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางไปจนถึงกระตุ้นการทำงาน รวมถึงสัญญาณและอาการที่คล้ายอะโทรปีน (ปากแห้ง ริมฝีปากค้างหรือขยาย ผิวดำง เป็นต้น) และอาจเกิดอาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ซึ่ง

มีภาวะเซโรโพนินซินโดรมและเบื่ออาหารได้รับปริมาณ 32 มก./วัน ทางปาก โดยไม่มีผลไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ในกรณีที่ให้ยาเกินขนาด ควรทำการรักษาในลักษณะตามอาการ และประคับประคอง สารที่ไม่ถูกดูดซึมควรถูกขับออกจากระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าสังเกต และควรให้การรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากไซโปรเฮปทาตินมีการจับกับพลาสมาได้น้อย จึงถูกขจัดโดยกระบวนการฟอกไตทางหลอดเลือด ยังมีประสบการณ์ไม่มากนักเกี่ยวกับประโยชน์ของการฟอกไตทางหลอดเลือดเพื่อรักษากรณีให้ไซโปรเฮปทาตินเกินขนาด เมื่อพบสัญญาณและอาการ CNS ที่คุกคามชีวิต อาจพิจารณาให้ไฟโซสติกมีนซาลิไซเลตทางหลอดเลือดดำ ขนาดยาและความถี่ในการให้จะขึ้นอยู่กับอายุ การตอบสนองทางคลินิก และการเกิดซ้ำหลังจากการตอบสนอง การให้ไซโปรเฮปทาตินเกินขนาดและผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องจะต้องได้รับการบันทึกและรายงาน

หลักการ

ความสามารถในการสรรหา ณ สถานที่วิจัย

โรงพยาบาล ##### เป็นโรงพยาบาลชุมชน/วิชาการ ขนาด ### เตียง เตียงผู้ป่วยหนัก ### เตียง มีประสบการณ์ที่ครอบคลุมในการรักษาผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล ที่ ##### ประเทศ ##### ตั้งแต่ช่วงเริ่มต้นการระบาดใหญ่ของโควิด 19

กระบวนการสมัครและการศึกษา

ก่อนลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษา (และกำหนดการตั้งครรภ์เป็นเกณฑ์การละเว้น) ควรตรวจการตั้งครรภ์สตรีทุกคนที่ยังไม่ถึงระยะหมดประจำเดือนและตกลงรับการตรวจการตั้งครรภ์

หลังจากกระบวนการคัดกรอง และหลังจากผู้เข้าร่วมได้มอบความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวแล้ว ผู้เข้าร่วมที่มีคุณสมบัติเหมาะสมจะได้รับการบำบัดเพื่อดูแลตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียวในกลุ่มที่ไม่มีการแทรกแซง และสำหรับกลุ่มที่มีการแทรกแซงจะมีการเพิ่มไซโปรเฮปทาตินเพิ่มเติมจากการบำบัดเพื่อดูแลมาตรฐาน ตามระเบียบของการทดลอง

ไซโปรเฮปทาตินสามารถให้ทางปากหรือสายทางจมูกถึงกระเพาะอาหาร หลังจากที่ยับและละลายน้ำแล้ว

มาตรฐานการดูแลจะเน้นการปฏิบัติและเป็นไปตามข้อแนะนำระหว่างประเทศของ WHO สำหรับการดูแลผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในสถานพยาบาล ซึ่งรวมถึงการใช้เดกซาเมทาโซน เฮพาริน และการบำบัดอื่นๆ ตามความเหมาะสม สามารถใช้การบำบัดเพื่อดูแลมาตรฐานทั้งหมดได้

การรักษาด้วยไซโปรเฮปทาตินสามารถหยุดได้ตามเกณฑ์ที่กล่าวถึงข้างต้น

การรวบรวมข้อมูล

ขณะที่คัดกรองผู้เข้าร่วม ต้องทำการบันทึกข้อมูลต่อไปนี้:

- จำนวนวันนับจากเริ่มปรากฏอาการที่เกี่ยวข้องกับโควิด 19
- จำนวนนับจากได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าพบการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี RT-PCR
- เพศ ความสูง และน้ำหนักของผู้เข้าร่วม
- ประวัติการแพทย์ในอดีตของผู้เข้าร่วม
- ประวัติการแพทย์ของผู้เข้าร่วม
- ยาที่ผู้เข้าร่วมใช้เองก่อนสมัครเข้าร่วม
- ยาที่ผู้เข้าร่วมใช้ในปัจจุบันในฐานะผู้ป่วยใน

วันที่ 1 หมายถึงวันแรกของการเข้าร่วมการศึกษา

ในวันที่ 1, 3, 5, 7, 10 และ 14 ของการศึกษา หรือจนกระทั่งออกจากโรงพยาบาล ขึ้นอยู่กับว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน หนึ่งในสมาชิกด้านการแพทย์ของทีมวิจัยจะประเมินสถานะทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษา โดยจะต้องบันทึก ค่าที่แย่ที่สุดในแต่ละวัน ดังนี้:

- สัญญาณชีพ:
 - อุณหภูมิ (สูงสุดคือแย่ที่สุด)
 - ชีพจร (สูงสุดคือแย่ที่สุด)
 - ความดันโลหิตซิสโตลิก (ต่ำสุดคือแย่ที่สุด)
 - อัตราการหายใจ (สูงสุดคือแย่ที่สุด)
 - SpO2 (ต่ำสุดคือแย่ที่สุด)

- ข้อกำหนดด้านออกซิเจน:
 - ประเภทของอุปกรณ์ที่ใช้ในการให้ออกซิเจน
 - สายออกซิเจนแบบผ่านจมูกอัตราการไหลต่ำ
 - สายออกซิเจนแบบผ่านจมูกอัตราการไหลสูง (HFNC)
 - การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกแบบไม่บุกรุก
 - เครื่องช่วยหายใจ
 - การไหลของออกซิเจนในหน่วย ลิตรต่อนาที (สูงสุดคือแปด)
 - **เปอร์เซ็นต์ของ FiO2** หากใช้ HFNC หรือเครื่องช่วยหายใจ (สูงสุดคือแปด)
- การทดสอบของห้องปฏิบัติการ:
 - CRP (สูงสุดคือแปด)
 - LDH (สูงสุดคือแปด)
 - ครีเอตินิน (สูงสุดคือแปด)
 - ดีไดเมอร์ (สูงสุดคือแปด)
 - จำนวนเกล็ดเลือด (ต่ำสุดคือแปด)
- สเกลการดำเนินโรคของ WHO (สูงสุดคือแปด)

จะมีการบันทึกข้อมูลต่อไปนี้ **อย่างต่อเนื่องและอย่างน้อยวันละหนึ่งครั้ง** หากเกิดกรณีต่อไปนี้ขึ้น:

- จุดสิ้นสุดของความปลอดภัย:
 - การปรากฏของภาวะสับสนเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏของภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏของภาวะลำไส้อุดตันที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏของภาวะปัสสาวะไม่ออกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏอาการตามัวที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏการทำหน้าที่ผิดปกติของตับที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏความผิดปกติของระบบเลือดที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
 - การปรากฏของเหตุการณ์หรือปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาดีน
- เหตุการณ์สำคัญ:
 - # วันที่ศึกษาที่ทำการใส่ท่อช่วยหายใจ
 - # วันที่ศึกษาที่ทำการถอดท่อช่วยหายใจ
 - # วันที่ศึกษาที่เริ่มทำการบำบัดทดแทนไต
 - # วันที่ศึกษาที่เลิกทำการบำบัดทดแทนไต
 - # วันที่ศึกษาที่เริ่มใช้ยาบีบหลอดเลือดหรือเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ
 - # วันที่ศึกษาที่เลิกใช้ยาบีบหลอดเลือดหรือเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ
 - # วันที่ศึกษาที่วินิจฉัยพบ DVT เป็นครั้งแรก
 - # วันที่ศึกษาที่วินิจฉัยพบการอุดตันในเส้นเลือดปอดเป็นครั้งแรก
 - # วันที่ศึกษาที่วินิจฉัยพบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นครั้งแรก
 - # วันที่ศึกษาที่วินิจฉัยพบโรคหลอดเลือดสมองเป็นครั้งแรก
 - # วันที่ศึกษาที่หัวใจหยุดเต้นโดยไม่ได้อาการหมาย

o # วันที่ศึกษาที่เสียชีวิต

ข้อมูลผลลัพธ์ ต่อไปนี้จะรวบรวมใน **วันที่ 28** หรือวันที่ออกจากโรงพยาบาล แล้วแต่ว่า **อย่างไรเกิดขึ้นก่อน:**

- สถานะของผู้เข้าร่วม
 - o ยังคงรับการรักษาในสถานพยาบาล
 - บันทึกสเกลการดำเนินโรคของ WHO ล่าสุด
 - o เสียชีวิต
 - หากเสียชีวิต ให้บันทึกจำนวนวันตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษาจนกระทั่งเสียชีวิต
 - o กลับบ้านได้
- จำนวนวันรวมของการเข้ารับรักษาในสถานพยาบาล นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- จำนวนวันรวมของการรักษาใน ICU หากจำเป็น นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก (HFNC หรือ NIPPV) นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- จำนวนวันที่ใช้ยาบีบหลอดเลือดหรือเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- จำนวนวันรวมที่รับการบำบัดทดแทนไต นับตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา
- การบำบัดอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษาสำหรับโควิด 19 ของผู้เข้าร่วม:
 - o ทางเลือกในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนาดสูงสุดในแบบแผนการรักษาของผู้เข้าร่วม
 - เฮพารินในขนาดเพื่อป้องกัน
 - เฮพารินในขนาดเพื่อบำบัด
 - ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยให้ทางปาก
 - ไม่มี
 - o การรักษาอื่นๆ สำหรับรักษาโควิด 19 อย่างเฉพาะเจาะจง
 - โทซิลูแมบ (ใช้หรือไม่ใช้)
 - รมเดซิเวียร์ (ใช้หรือไม่ใช้)
 - เดกซาเมทาโซนหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่เทียบเท่า (ใช้หรือไม่ใช้)

ภาพรวมของการรวบรวมข้อมูล

| | วันที่ 1 | วันที่ 3 | วันที่ 5 | วันที่ 7 | วันที่ 10 | วันที่ 14 | วันที่ 28 |
|--------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| เข้าร่วม/ละเว้น | X | | | | | | |
| ความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าว | X | | | | | | |
| การรวบรวมข้อมูลทางสถิติประชากร | X | | | | | | |
| การรวบรวมข้อมูลประวัติในอดีต | X | | | | | | |
| ข้อมูลทางคลินิก | X | X | X | X | X | X | |
| ข้อมูลทางชีววิทยา | X | X | X | X | X | X | |
| การประเมินผลไม่พึงประสงค์ | | X | X | X | X | X | |
| การรักษาด้วยไฮโปรเซพทาติน | X | X | X | X | | | |
| การรวบรวมข้อมูลผลลัพธ์ | | | | | | | X |

การประเมินประสิทธิภาพของไฮโปรเซพทาติน

นิยามของประสิทธิภาพคือ การลดความจำเป็นในการใช้เครื่องช่วยหายใจ การลดอัตราการเสียชีวิตใน 28 วัน หรือการปรับปรุงของสถานะทางคลินิกซึ่งนิยามโดยคะแนนตามสเกลการดำเนินโรคของ WHO ลดลง 2 คะแนน (ภาคผนวก 1) ผู้ป่วยที่สามารถกลับบ้านได้ก่อนวันที่ 28 จะถูกกำหนดว่ามีการฟื้นตัวตามสเกลการดำเนินโรคของ WHO ระดับ 3 หรือน้อยกว่านั้น (ผู้ป่วยนอก)

การจัดการเหตุการณ์และปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์

ในกรณีที่พบหรือมีการรายงานโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาว่าเกิดเหตุการณ์หรือปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์

- จะต้องแจ้งเหตุการณ์ดังกล่าวไปยังแพทย์ผู้ดูแลโดยทันที
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต้องได้รับการจัดการตามข้อพิจารณาทางคลินิกของแพทย์ผู้ทำการรักษาตามความจำเป็นของสถานการณ์นั้นๆ และมอบหมายให้ทีมดูแลผู้ป่วยหนักเป็นผู้รักษาต่อไปหากจำเป็น
- ต้องหยุดการรักษาด้วยไซโปรเฮปทาตินทันที
- ผู้เข้าร่วมหรือครอบครัวของผู้เข้าร่วมจะได้รับแจ้งเมื่อพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รวมไปถึงผลสืบเนื่องที่อาจเกิดขึ้นและการหยุดการรักษา
- ต้องบันทึกเหตุการณ์ดังกล่าวในแฟ้มการแพทย์ของผู้ป่วยและในระเบียบการศึกษา
- IRB และ #####หน่วยงานกำกับดูแล##### จะต้องได้รับแจ้งเหตุการณ์ดังกล่าว

การรายงานเหตุการณ์และปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์

เมื่อพบเหตุการณ์และปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด รวมไปถึงเหตุการณ์และปฏิกิริยาของยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ผู้วิจัยหลักจะต้องรายงานไปยัง IRB และ DSMB รวมถึง #####หน่วยงานกำกับดูแล##### โดยทันที ตามวิธีการที่เหมาะสม

การหยุดการศึกษา

การศึกษาจะยุติในกรณีต่อไปนี้:

- เมื่อมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมไม่ถึงจำนวนที่คาดการณ์
- ในกรณีที่เกิดผลไม่พึงประสงค์อย่างร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับไซโปรเฮปทาตินเป็นจำนวนมาก

เกณฑ์ในการถอนตัวก่อนกำหนด

ผู้เข้าร่วมจะถูกถอนออกจากการศึกษาในกรณีต่อไปนี้:

- ผู้เข้าร่วมสมัครใจที่จะถอนตัวในเวลาใดก็ได้ระหว่างการศึกษา
- ผู้เข้าร่วมพ้นจากเกณฑ์ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเข้าร่วมการศึกษากลุ่มใดก็ตาม
- ผู้เข้าร่วมถูกส่งตัวไปยังศูนย์แห่งอื่น

ในกรณีดังกล่าว การติดตามผลและการเฝ้าสังเกตจะหยุดลง และข้อมูลที่รวบรวมได้ก่อนการถอนตัวจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้าย

สถิติ

ลักษณะเฉพาะและลักษณะทางสถิติประชากรของผู้ป่วยจะนำเสนอในรูปแบบตาราง ตัวแปรต่อเนื่องจะรายงานในรูปแบบค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานพร้อมการวัดค่าแนวโน้มส่วนกลาง ตัวแปรจัดกลุ่มจะอธิบายเป็นจำนวนและสัดส่วน การเปรียบเทียบระหว่างตัวแปรต่างๆ จะใช้การทดสอบทีหรือการทดสอบแบบไม่ใช้พารามิเตอร์สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง และใช้การทดสอบไคสแควร์สำหรับตัวแปรจัดกลุ่ม ผลลัพธ์ทางคลินิกจะทำการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปรโดยควบคุมตัวแปรร่วมที่ทราบค่าสำหรับผลที่ไม่พึงประสงค์ (อายุ เพศ ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน และคะแนน SAPS หรือ SOFA) การวิเคราะห์ทั้งหมดจะดำเนินการโดยใช้ SPSS 25

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เราทำการประมาณขนาดตัวอย่างสำหรับผู้ป่วยรวม ### ราย (อยู่ในกลุ่มเข้าแทรกแซง ### ราย และอยู่ในกลุ่มควบคุม ### ราย) เพื่อให้เราได้ค่าเผื่อข้อผิดพลาด ##### และช่วงเชื่อมั่น (CI) 95% ในการประมาณการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกหลัก

การเข้าถึงข้อมูลต้นฉบับโดยตรงและกระบวนการประกันคุณภาพ

ผู้วิจัยซึ่งสนับสนุนการวิจัยจะอนุญาตให้ทำการเฝ้าสังเกต การตรวจประเมิน การตรวจสอบโดยคณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบัน/คณะกรรมการจริยธรรมอิสระ และการตรวจสอบภายใต้การกำกับดูแล ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทดลองเราจะเสนอการเข้าถึงข้อมูลและเอกสารต้นฉบับโดยตรงเมื่อมีการร้องขอ

การรวบรวมและจัดเก็บข้อมูล

การรวบรวมข้อมูลจะดำเนินการโดยผู้วิจัยหลักหรือผู้ช่วยทำการวิจัยทางคลินิก ผู้เข้าร่วมการทดลองแต่ละรายจะได้รับการกำหนดรหัสเฉพาะตัว จะไม่มีการจัดเก็บชื่อและข้อมูลระบุตัวตนอื่นๆ ของผู้เข้าร่วมการทดลองในชุดข้อมูลวิจัย จะมีการสร้างเอกสารแยกต่างหากซึ่งมีรหัสเฉพาะตัวของผู้เข้าร่วมการทดลองแต่ละคน และเก็บรักษาโดยมีการป้องกันด้วยรหัสผ่าน บนเซิร์ฟเวอร์ที่มีการรักษาความปลอดภัย ผู้วิจัยหลักและผู้ร่วมวิจัยจะรับผิดชอบในการกรอกแบบฟอร์ม CRF แบบฟอร์ม CRF จะไม่มีข้อมูลระบุตัวตนผู้ป่วย นอกเหนือจากหมายเลขผู้เข้าร่วมที่สุ่มขึ้น (ซึ่งจะเชื่อมโยงกับเวชระเบียนของผู้ป่วยรายนั้นๆ) ข้อมูลที่รวบรวมขึ้นสำหรับจัดทำ CRF จะต้องรายงานผ่านซอฟต์แวร์ออนไลน์ที่มีการดูแลความปลอดภัย REDCap

แถลงการณ์ด้านจริยธรรม

การศึกษาที่น่าเสนอจะต้องรับบุคคลเข้าร่วมโดยสมัครใจ และจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการปกป้องอาสาสมัครมนุษย์รวมถึงการรักษาความลับของข้อมูลสุขภาพที่สามารถระบุตัวบุคคลได้

ระเบียบ แบบฟอร์มความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าว เอกสารการสรรหา และเอกสารทั้งหมดของผู้เข้าร่วม จะต้องส่งไปยัง IRB เพื่อรับการพิจารณาและอนุมัติ โดยจะต้องได้รับการอนุมัติทั้งระเบียบและแบบฟอร์มความยินยอมก่อนที่จะลงทะเบียนผู้เข้าร่วมได้ การปรับแก้ใดๆ สำหรับระเบียบจะต้องได้รับการพิจารณาและอนุมัติโดย IRB ก่อนจะสามารถดำเนินการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในการศึกษาได้ การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดสำหรับแบบฟอร์มความยินยอมจะต้องได้รับการอนุมัติโดย IRB ซึ่งจะมีการพิจารณาว่าความยินยอมที่ผู้เข้าร่วมได้ให้ไว้ก่อนหน้านี้จะต้องนำไปขอรับความยินยอมอีกครั้งหรือไม่

ผู้วิจัยเป็นผู้รับผิดชอบในการขอรับแบบฟอร์มความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวอย่างเป็นทางการเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้เข้าร่วมทุกรายในการศึกษานี้ หลังจากที่ได้อธิบายอย่างเพียงพอเกี่ยวกับจุดมุ่งหมาย วิธีการ วัตถุประสงค์ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการศึกษา ก่อนที่จะดำเนินการใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา ในการบันทึกความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าว ผู้วิจัยจะต้องใช้แบบฟอร์มความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวฉบับล่าสุดที่คณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบัน/คณะกรรมการจริยธรรมอิสระอนุมัติ ความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวแต่ละฉบับจะต้องลงชื่อและวันที่อย่างเหมาะสมโดยอาสาสมัครและผู้ดำเนินการหรือเกี่ยวกับความยินยอม แบบฟอร์มความยินยอมจะต้องจัดทำเป็น ##### ภาษา ##### ผู้เข้าร่วมจะไม่ได้รับค่าชดเชยสำหรับการเข้าร่วมของตน การถอนตัวจากการศึกษาสามารถทำได้ตลอดเวลาหากผู้ป่วยปฏิเสธที่จะเข้าร่วมต่อไป และการการถอนตัวจะไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาทางการแพทย์ของผู้ป่วย

หลังจากได้รับลายเซ็นที่เหมาะสมอย่างครบถ้วน ผู้ป่วยจะต้องเก็บรักษาความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวฉบับแรกไว้ และจะต้องเก็บสำเนาชุดที่สองไว้ในซองพลาสติกเพื่อความสะดวกในการทำความสะดวกสิ่งปนเปื้อน จะต้องจัดเก็บความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าวที่เซ็นชื่อแล้วไว้ใน

กล่องโลหะที่ใช้เก็บเอกสารดังกล่าวโดยเฉพาะ และล็อกไว้ด้วยตัวล็อกแบบรหัส จากนั้นเก็บรักษาไว้ในสำนักงานของผู้วิจัยหลัก

ประเด็นทางจริยธรรมที่สำคัญซึ่งเกี่ยวข้องกับการศึกษานี้คือผลข้างเคียงจากการใช้ยา หากมีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่ได้คาดหมายร้ายแรงเกิดขึ้นซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการรักษา จะต้องอธิบายตามความเป็นจริงและประกาศให้คณะกรรมการจริยธรรมของการทดลอง IRB และ DSMB ทราบ

แถลงการณ์การปฏิบัติทางคลินิกที่ดี

การทดลองนี้จะดำเนินการอย่างสอดคล้องตามหลักการปฏิบัติทางคลินิกที่ดี และจะเริ่มดำเนินการหลังจากได้รับการอนุมัติจาก #####หน่วยงานกำกับดูแล##### คณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบัน และคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันแล้วเท่านั้น

การเงิน

ได้รับการสนับสนุนทางการเงินจาก #####

ข้อมูลอ้างอิง

ภาคผนวก 1: สเกลการดำเนินโรคของ WHO

| สถานะของผู้ป่วย | คำอธิบาย | คะแนน |
|--|---|-------|
| ไม่ติดเชื้อ | ไม่ติดเชื้อ ตรวจไม่พบ RNA ของไวรัส | 0 |
| ผู้ป่วยนอก อาการโรคไม่รุนแรง | ไม่แสดงอาการ ตรวจพบ RNA ของไวรัส | 1 |
| | แสดงอาการ ไม่ต้องการความช่วยเหลือ | 2 |
| | แสดงอาการ ต้องการความช่วยเหลือ | 3 |
| รักษาในสถานพยาบาล: อาการโรคระดับปานกลาง | รักษาในสถานพยาบาล ไม่มีการให้ออกซิเจน* | 4 |
| | รักษาในสถานพยาบาล ให้ออกซิเจนผ่านหน้ากากหรือท่อช่วยหายใจทางจมูก | 5 |
| รักษาในสถานพยาบาล: อาการโรคระดับร้ายแรง | รักษาในสถานพยาบาล ให้ออกซิเจนด้วยวิธี NIV หรืออัตราการไหลสูง | 6 |
| | ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ $pO_2/FiO_2 \geq 150$ หรือ $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ | 7 |
| | ใช้เครื่องช่วยหายใจ $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) หรือยาเพิ่มแรงบีบหัวใจ | 8 |
| | ใช้เครื่องช่วยหายใจ $pO_2/FiO_2 < 150$ และยาเพิ่มแรงบีบหัวใจ ฟอกไต หรือ ECMO | 9 |
| เสียชีวิต | เสียชีวิต | 10 |

ภาคผนวก 2: สเกลความเปราะบางทางคลินิก

สเกลความเปราะบางทางคลินิก*



1 แข็งแรงมาก – ผู้ที่ร่างกายแข็งแรง คล่องแคล่ว กระฉับกระเฉง และกระตือรือร้น บุคคลเหล่านี้ออกกำลังกายเป็นประจำ มีสุขภาพแข็งแรงที่สุดในกลุ่มอายุเดียวกัน



2 สุขภาพดี – ผู้ที่ไม่มีอาการของโรคที่ดำเนินอยู่ แต่ความแข็งแรงด้อยกว่ากลุ่มที่ 1 มักออกกำลังกายหรือมีกิจกรรมมากเป็นบางครั้ง เช่น ในบางฤดู



3 พอใช้ – ผู้ที่สามารถควบคุมปัญหาสุขภาพได้เป็นอย่างดี แต่ไม่มีการทำกิจกรรมอย่างสม่ำเสมอเนื่องจากการเดินตามปกติ



4 ล่อแหลม – ไม่ต้องขอความช่วยเหลือจากผู้อื่นในการทำธุระประจำวัน มักมีอาการต่าง ๆ ที่จำกัดการทำกิจกรรม มักบ่นว่า “ช่วยเดินช้าหน่อย” หรืออาจมีอาการเหนื่อยในระหว่างวัน



5 เปราะบางเล็กน้อย – บุคคลเหล่านี้มักมีอาการเชิงซ้ำอย่างชัดเจน และต้องการความช่วยเหลือสำหรับกิจกรรม IASL ระดับสูง (การเงิน การเดินทาง งานบ้านที่หนัก การเข้ายา) โดยปกติกลุ่มเปราะบางเล็กน้อยมักไม่สามารถเลือกซื้อสินค้าหรือเดินนอกบ้านได้ตามลำพัง รวมถึงการทำอาหารและงานบ้าน



6 เปราะบางปานกลาง – ผู้ที่ต้องการความช่วยเหลือสำหรับกิจกรรมกลางแจ้งทั้งหมดรวมถึงงานบ้าน เมื่ออยู่ในบ้านมักมีปัญหาเกี่ยวกับขั้นบันได และต้องการความช่วยเหลือในการอาบน้ำ และอาจต้องการความช่วยเหลือเล็กน้อย (คอยแนะนำและพร้อมช่วยเหลือ) ในการแต่งตัว



7 เปราะบางมาก – อาศัยการดูแลของผู้อื่นโดยสมบูรณ์ในทุกกรณี (ไม่ว่าทางกายภาพหรือทางการรับรู้) แม้เช่นนั้นก็ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิต (ภายในเวลาประมาณ 6 เดือน)



8 เปราะบางยิ่งยวด – ต้องได้รับความช่วยเหลือโดยสมบูรณ์ กำลังเข้าสู่ภาวะสุดท้ายของชีวิต โดยปกติจะไม่หายจากอาการป่วยแม้เพียงเล็กน้อยก็ตาม



9 ป่วยระยะสุดท้าย – เข้าสู่ภาวะสุดท้ายของชีวิต กลุ่มนี้คือผู้ที่มีความคาดหวังคงชีพ < 6 เดือน โดยเป็นผู้ที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มเปราะบางหากไม่ได้ป่วย

การให้คะแนนผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม

ระดับของความเปราะบางเป็นไปตามระดับของอาการสมองเสื่อม ซึ่งอาการที่พบบ่อยในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ ลิ้มรสและเย็ดของเหตุการณ์ที่ผ่านมาไม่นานมานี้ แม้จะยังคงจดจำเหตุการณ์ดังกล่าวได้ การถามคำถามเดิมหรือเล่าเรื่องเดิมซ้ำๆ และแยกตัวจากสังคม

ผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับปานกลาง จะสูญเสียความจำระยะสั้นอย่างมาก แม้ดูเหมือนพวกเขาจะสามารถจดจำเหตุการณ์ในชีวิตในอดีตได้เป็นอย่างดี พวกเขาสามารถช่วยเหลือตัวเองได้โดยอาศัยคำแนะนำ

ผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับร้ายแรง จะไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้หากไม่ได้รับความช่วยเหลือ

* 1. Canadian Study on Health & Aging, ปรับปรุงปี 2008

2. K.Rockwood และคณะ A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people CMAJ 2005;173:489-495