

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 • ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยยั้งโมโนเอมีนออกซิเดสระยะยาวหรือเมื่อไม่นานมานี้
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 มีลิ่มเลือดจำนวนมากในหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดเล็กในปอด และความเสียหายร้ายแรงที่ผนังหลอดเลือด (6-11) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยภาวะ ARDS จากโรคโควิด 19 มีลิ่มเลือดขนาดเล็กในหลอดเลือดฝอยลงมปอดมากกว่าผู้ป่วยในการศึกษาตามรุ่นตามประวัติที่เสียชีวิตจากภาวะ ARDS จากไข้หวัดใหญ่ H1N1 ถึง 9 เท่า (12) ในการชันสูตรอีกกลุ่มหนึ่ง พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโควิด 19 มีลิ่มเลือดที่มีเกล็ดเลือดสูงจำนวนมากในปอดและหลอดเลือดขนาดเล็กของอวัยวะหลายส่วน แม้จะได้รับการบำบัดด้วยการต้านการแข็งตัวของเลือด (11) การตรวจสอบอย่างเป็นระบบของการศึกษาจากการชันสูตรเกี่ยวกับโควิด 19 ยังได้รายงานถึงอัตราการเกิดลิ่มเลือดขนาดเล็กในปอดสูง 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 เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดใหญ่และเล็กอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก 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 ระดับการกระตุ้นเกล็ดเลือดมีความเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของอาการป่วย จึงเน้นให้เห็นถึงผลกระทบทางคลินิกของเกล็ดเลือดที่มีการกระตุ้นทางพยาธิวิทยาเหล่านี้ (24, 27) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยตรงอาจมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของโรคระดับร้ายแรง และได้แสดงให้เห็นแล้วในปอด ไต และหัวใจของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ การสะสมของเกล็ดเลือด-นิวโทรฟิลที่ไหลเวียนคือองค์ประกอบสำคัญของภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยตรง ซึ่งสัมพันธ์กับความร้ายแรงของโรคปอด และสารบ่งชี้สัญญาณเกล็ดเลือดได้แสดงถึงลักษณะปรากฏของเกล็ดเลือดที่โดดเด่นใน

โรคที่ร้ายแรง (28) มีการพบความสัมพันธ์ระหว่างเซโรโตนินที่ปล่อยออกมาในระหว่างการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการเรียกเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ (29)

เป็นที่พิสูจน์แล้วว่าเกล็ดเลือดมีความจำเป็นสำหรับการสร้าง ร้างแหภายนอกนิวโทรฟิล (Neutrophil Extracellular Trap - NET) ซึ่งกระบวนการนี้เรียกว่า NETosis มีการตรวจพบ NET ในซีรัมของผู้ป่วยโควิด 19 ซึ่งระดับมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (30) ข้อมูลบ่งบอกว่า NETosis อาจถูกกระตุ้นจากเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นโดย P ซีเลกทีน 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 ความละเอียดสูงได้รับการตีบของหลอดเลือดกระจายตัวในระบบหลอดเลือดขนาดเล็กของปอด ซึ่งเป็นหนึ่งในความผิดปกติเริ่มแรกของความเสียหายของปอดจากโควิด 19 ซึ่งพบได้แม้ก่อนเกิดลักษณะของสิ่งแปลกปลอมแทรกซึมในปอดที่มีนัยสำคัญ (40) ในการวิจัยในสุนัข การเพิ่มขึ้นของเซโรโตนินอย่างต่อเนื่องนำไปสู่ภาวะพร่องออกซิเจนและความต้านทานของหลอดเลือดปอดสูงเป็นห้าเท่า (41) เมื่อพิจารณาบทบาทของเซโรโตนินในฐานะสารสื่อกลางของความตึงหลอดเลือดปอด มีความสมเหตุสมผลที่เซโรโตนินอาจเป็นปัจจัยของภาวะพร่องออกซิเจนและความรุนแรงทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยโควิด 19

หลักฐานสนับสนุนการต้านเซโรโตนิน

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

คีแทนเซอรินซึ่งเป็นสารต้านตัวรับ 5HT-2 อีกชนิดหนึ่งสามารถลดความดันเลือดในปอดสูงและการไหลล็ดวงจรในปอด 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 ซึ่งอาจเกิดก่อกวนการอักเสบที่น่าจะได้ผล (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. จำนวนวันรวมของการเข้ารักษาในสถานพยาบาล
- III. จำนวนวันรวมของการรักษาใน ICU หากจำเป็น
- IV. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก (HFNC หรือ NIPPV)
- V. จำนวนวันรวมของการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุก

จุดสิ้นสุดทุติยภูมิ

จุดสิ้นสุดทุติยภูมิของการศึกษานี้ได้แก่:

- I. การประเมินความปลอดภัยอันเกี่ยวข้องกับผลที่ไม่พึงประสงค์จากไซโปรเฮปทาตินที่นำสงสัยทั้งหมด ในระหว่าง 28 วันแรกหลังจากที่เข้าร่วมการศึกษา:
 - 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
- ต้องได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในสำหรับโควิด 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)
- ผู้ป่วยที่เป็นต่อหินนมปิดซึ่งพบอยู่แล้ว
- ผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตหรือกระเพาะปัสสาวะส่วนคออุดตันแบบแสดงอาการ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติชัก
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการตอบสนองไม่พึงประสงค์ต่อไฮโปรเซปทาติน
- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยยั้งโมโนเอมีนออกซิเดสระยะยาวหรือเมื่อไม่นานมานี้

การรักษาที่ทำการศึกษา

คำอธิบาย

ไซโปรเฮปทาตินคือสารต้านฮิสตามีนและเซโรโทนิน ซึ่งให้ผลในการต้านโคลิเนอร์จิก

รูปแบบยา

ยาเม็ด, ทางปาก, ในรูปไฮโดรคลอไรด์, ทั่วไป: 4 มก.

ยาน้ำ, ทางปาก, ทั่วไป: 2 มก./มล.

การโดส: ความบกพร่องของไต

ไม่มีการระบุการปรับขนาดยาในฉลากของผู้ผลิต อย่างไรก็ตาม ภาวะไตล้มเหลวส่งผลให้การกำจัดลดลง

การโดส: ความบกพร่องของตับ

ไม่มีการระบุการปรับขนาดยาในฉลากของผู้ผลิต

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการใช้ไซโปรเฮปทาติน

ไซโปรเฮปทาตินได้รับการพิสูจน์ทางคลินิกถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะต่อไปนี้:

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

นอกจากนี้ ไซโปรเฮปทาตินมี การใช้นอกข้อบ่งใช้ เช่น:

- การรักษาเซโรโทนินซินโดรม
- การกระตุ้นความอยากอาหารในกรณีโรคเรื้อรัง
- ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของไขสันหลัง

กลไกการทำงานของไซโปรเฮปทาติน

ความสามารถในการต้านฮิสตามีนและต้านเซโรโทนินพร้อมให้ผลต้านโคลิเนอร์จิก เข้าจัดการฮิสตามีนสำหรับไซต์ตัวรับ H₁ บนเซลล์เซลล์ปฏิบัติงานซึ่งอยู่ในทางเดินอาหาร หลอดเลือด และทางเดินหายใจ

ความปลอดภัยเกี่ยวกับไซโปรเฮปทาติน

ไซโปรเฮปทาตินเป็นสารต้านฮิสตามีนรุ่นแรก 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)
 - การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกแบบไม่บุกรก
 - 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:
 - การปรากฏของภาวะสับสนเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏของภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏของภาวะลำไส้อุดตันที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏของภาวะปัสสาวะไม่ออกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏอาการตามัวที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏการทำหน้าที่ผิดปกติของตับที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏความผิดปกติของระบบเลือดที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
 - การปรากฏของเหตุการณ์หรือปฏิกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโปรเฮปทาติน
- 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 จะใช้การทดสอบที่หรือการทดสอบแบบไม่ใช้พารามิเตอร์สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง 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 กำลังเข้าสู่วาระสุดท้ายของชีวิต โดยปกติจะไม่หายจากอาการป่วยแม้เพียงเล็กน้อยก็ตาม



9 ป่วยระยะสุดท้าย – เข้าสู่วาระสุดท้ายของชีวิต กลุ่มนี้คือผู้ที่มีความคาดหวังคงชีพ < 6 เดือน โดยเป็นผู้ที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มเปราะบางหากไม่ได้ป่วย

การให้คะแนนผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม

ระดับของความเปราะบางเป็นไปตามระดับของอาการสมองเสื่อม ซึ่งอาการที่พบบ่อยในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ ลิ้มรสและเยื่อของเหตุการณ์ที่ผ่านมาไม่นานมานี้ 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