



## Baloxavir: ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ด้วยกลไกการยับยั้งเอนไซม์ Cap-Dependent Endonuclease

รุ่งรัตน์ ปิยนันท์จรัสศรี

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

ติดต่อผู้พิมพ์: roongrat.piy@mahidol.ac.th

### บทคัดย่อ

ไข้หวัดใหญ่ (influenza) เป็นโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจอย่างเฉียบพลัน สาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัส influenza ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิดที่สำคัญ คือ ไวรัส influenza A และ B ไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยง เช่น ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง เบาหวาน และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น ดังนั้นการรักษาไข้หวัดใหญ่ได้อย่างรวดเร็ว จึงลดความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากไข้หวัดใหญ่ ยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบันมีข้อจำกัดบางประการ เช่นยา oseltamivir ซึ่งเป็นกลุ่ม neuraminidase inhibitors ออกฤทธิ์ได้เฉพาะกับเชื้อไวรัสที่สร้างใหม่เท่านั้น ต้องรับประทานนานถึง 5 วัน รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ยา baloxavir เป็นยาใหม่ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริการับรองยา baloxavir รูปแบบยาเม็ดรับประทาน ในเดือนตุลาคม ปี พ.ศ. 2561 สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่ซับซ้อนในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการของโรครุนแรงไม่เกิน 48 ชั่วโมง โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cap-dependent endonuclease (CEN) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวจำเป็นสำหรับการถอดรหัสยีน (gene transcription) ดังนั้นยาจึงขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัส ทำให้ลดระดับเชื้อไวรัสได้ดีกว่า oseltamivir ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ neuraminidase ที่ออกฤทธิ์เฉพาะกับเชื้อไวรัสที่สร้างขึ้นใหม่เท่านั้น มีการศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพการลดระดับเชื้อไวรัส influenza A และ B ในร่างกาย พบว่า baloxavir มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา oseltamivir รวมทั้งมีความปลอดภัยในการใช้ยาที่ไม่แตกต่างกัน baloxavir เป็นยาในรูปแบบรับประทาน มีประสิทธิภาพสามารถลดระดับเชื้อไวรัส influenza A และ B ตั้งแต่วันแรกที่รับประทานยา และมีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงรับประทานยาเพียงครั้งเดียว เพิ่มความสะดวกในการรับประทานยาให้ผู้ป่วย ยา baloxavir เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่จากเชื้อ influenza

**คำสำคัญ:** บาลอกซาเวียร์, เอ็นโดนิวคลีเอส, ไข้หวัดใหญ่, โอเซลทามิเวียร์, นิรามินิเดส

รับต้นฉบับ: 25 พฤศจิกายน 2562; แก้ไข: 24 มีนาคม 2563; ตอรับตีพิมพ์: 5 เมษายน 2563

# **BALOXAVIR: ANTI-INFLUENZA VIRUS AGENT VIA INHIBITION OF CAP-DEPENDENT ENDONUCLEASE**

**Roongrat Piyananjaruhsri**

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

Corresponding author: roongrat.piy@mahidol.ac.th

## **ABSTRACT**

Influenza is an acute respiratory infection caused by a virus. Influenza A and influenza B are the two main types of influenza viruses that cause seasonal influenza epidemics each year. Influenza can also cause illness and can lead to death, especially in those at-risk patients with flu-related severe complications, e.g., the older adults aged 65 years and over, and patients with either chronic lung disease, diabetes mellitus, or immune deficiency. Early treatment of influenza can reduce the risk of severe complications. Currently, there are many limitations for influenza medication, such as oseltamivir - a neuraminidase inhibitors which inhibits the release of newly replicated influenza virus. Moreover, the lengthy treatment duration of five days, and common drug-related adverse event such as nausea and vomiting are also limitations for oseltamivir. Baloxavia has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) since October 2018. Baloxavir, a novel drug, is indicated for the treatment of acute uncomplicated influenza in patients aged 12 years and older whose symptom has occurred for not more than 48 hours. Baloxavir inhibits the cap-dependent endonuclease (CEN), which is required for viral gene transcription, and effectively inhibit viral replication while oseltamivir inhibits the neuraminidase enzyme. Consequently, baloxavir is superior to oseltamivir in a reduction in the number of viruses. Clinical studies assessing the effectiveness of the drug in the reduction of influenza A and B viral titer revealed that the time required to alleviate the symptoms and adverse effect are similar between baloxavir and oseltamivir. Baloxavir is oral-administered, and it can reduce the level of influenza A and B on the first day. Baloxavir has a long half-life and used as a single-dose treatment. Consequently, baloxavir is an alternative option to current therapy for acute uncomplicated influenza.

**Keywords:** baloxavir, endonuclease, influenza, oseltamivir, neuraminidase

Received: 25 November 2019; Revised: 24 March 2020; Accepted: 5 April 2020

## บทนำ

ไข้หวัดใหญ่ (influenza) เป็นโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจอย่างเฉียบพลัน สาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัส influenza ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิดที่สำคัญ คือ ไวรัส influenza A และ B การติดเชื้อไวรัสมีได้ตั้งแต่เยื่อบุทางเดินหายใจส่วนบน คือ จมูกและคอ และอาจลงไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่าง ได้แก่ หลอดลมและปอด อาการของไข้หวัดใหญ่มีได้ตั้งแต่ มีเพียงเล็กน้อย จนไปถึงรุนแรงและเสียชีวิตได้ อาการที่พบได้บ่อย คือ ไข้ ปวดศีรษะ เจ็บคอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไอแห้ง ๆ คัดจมูก น้ำมูกไหล โดยอาการต่าง ๆ เหล่านี้มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และอยู่ยาวนาน 6 - 10 วัน ไข้หวัดธรรมดา (common cold) จะมีอาการคล้ายกับไข้หวัดใหญ่ แต่มีข้อแตกต่าง คือ ไข้หวัดธรรมดามักมีอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล ไอจาม คันคอเป็นอาการเด่น แต่อาการไข้ และปวดกล้ามเนื้อเป็นไม่มากนัก หรือไม่มีอาการ ความสำคัญที่ต้องจำแนกไข้หวัดใหญ่ออกจากไข้หวัดธรรมดาเนื่องจากไข้หวัดใหญ่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่ามีอาการรุนแรงและยาวนานกว่าไข้หวัดธรรมดา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยง เช่น ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่มีโรคปอดเรื้อรัง เบาหวาน และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ดังนั้น หากสามารถรักษาไข้หวัดใหญ่ได้อย่างรวดเร็ว จะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่ได้<sup>1</sup>

## ระบาดวิทยา

จากข้อมูลของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค ประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) ระบุว่า ระหว่างปี พ.ศ. 2560 - 2561 มีผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่จำนวน 9.2 ถึง 35.6 ล้านราย เป็นผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 140,000 ถึง 710,000 ราย และมีผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่เสียชีวิตจำนวน 80,000 ราย<sup>2</sup>

สำหรับประเทศไทย มีรายงานจากสำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 11 ตุลาคม พ.ศ. 2561 พบผู้ป่วยเป็นไข้หวัด

ใหญ่จำนวน 136,833 ราย เสียชีวิต 23 ราย ขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มอายุ 0 - 4 ปี รองลงมาคือ อายุ 5 - 9 ปี และ อายุ 10 - 14 ปี ตามลำดับ<sup>3</sup> สำหรับช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 8 สิงหาคม พ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่จำนวน 217,161 ราย เสียชีวิต 16 ราย ขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มอายุ 5 - 9 ปี รองลงมาคือ อายุ 0 - 4 ปี และอายุ 10 - 14 ปี ตามลำดับ<sup>4</sup> ซึ่งมีจำนวนสูงกว่าปีที่ผ่านมา จากรายงานการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสก่อโรคไข้หวัดใหญ่ ประจำปีสัปดาห์ที่ 53 ระหว่างวันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2562 - 4 มกราคม พ.ศ. 2563 กองระบาดวิทยา และสถาบันป้องกันควบคุมโรคเขตเมือง กรมควบคุมโรค พบว่าสัดส่วนระหว่างสายพันธุ์ A และ B คือร้อยละ 48:52<sup>5</sup> ไวรัสนี้มีการแพร่ระบาดอย่างกว้างขวาง มีหลากหลายสายพันธุ์ และเปลี่ยนแปลงลักษณะของโปรตีนสำคัญของเชื้อเพื่อหลบเลี่ยงการทำลายจากระบบภูมิคุ้มกัน เมื่อไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ หรือลักษณะของโปรตีน จึงทำให้ติดเชื้อไวรัสได้ง่ายขึ้น เนื่องจากไม่มีภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์ที่เปลี่ยนแปลงดังกล่าว จึงจำเป็นต้องฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี เพื่อให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์ที่คาดว่าจะแพร่ระบาดในปีนั้น ๆ โดยการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่มักเกิดในช่วงฤดูฝนและฤดูหนาว

## ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่

ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ได้แก่ amantadine, rimantadine, zanamivir, peramivir, oseltamivir และ baloxavir (ตามตารางที่ 1) โดย amantadine และ rimantadine เป็นยาแบบรับประทาน มีกลไกการยับยั้งการทำงานของ M2 protein จึงใช้รักษา เฉพาะ Influenza A เท่านั้น เนื่องจาก Influenza B ไม่มี M2 protein และเกิดการดื้อยาของไวรัสอย่างมาก ทำให้ในปัจจุบันไม่แนะนำการใช้ยาด้านไวรัสชนิดยับยั้งการทำงานของ M2 protein ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่<sup>6</sup> zanamivir, peramivir, oseltamivir มีกลไกการยับยั้งการทำงานของ

เอนไซม์ neuraminidase โดย **zanamivir** ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป ยาเป็นรูปแบบยาพ่นขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 5 วันและใช้ในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 10 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ง่วงนอน ไซนัสอักเสบ เป็นไข้ ปวดข้อ มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยแพ้โปรตีนจากนม และพบรายงานอาการผิดปกติทางระบบประสาท (neuropsychiatric events)<sup>6,7,8</sup> **peramivir** เป็นยา รูปแบบการฉีดเข้าเส้นเลือด ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป รูปแบบการฉีดเข้าเส้นเลือดที่ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน 5 วัน และขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กที่อายุ 2 ปีขึ้นไป คือ 12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน 1 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสีย นอกจากนี้ยังพบรายงานความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin reactions) และอาการผิดปกติทางระบบประสาท (neuropsychiatric events) เป็นทางเลือกในการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาโดยการพ่นยาเข้าสู่โพรงจมูกหรือการรับประทาน ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหอบหืด และผู้ป่วยที่หมดสติ รวมทั้งสามารถต่อต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ดื้อต่อยา<sup>6,7,9</sup> **oseltamivir** เป็นยา รูปแบบ capsule ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 12 สัปดาห์ขึ้นไป เป็นเวลา 5 วัน และใช้ในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป เป็นเวลา 7 วัน สำหรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาขึ้นกับอายุและน้ำหนักตัว อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอกจากนี้ยังพบรายงานความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin reactions) และอาการผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งสามารถดีขึ้นเองได้ (self-limited neuropsychiatric events)<sup>6,7,10</sup>

ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ยังมีข้อจำกัดบางประการ คือต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่นานถึง 5 - 10 วัน

ต้องรับประทานยาวันละ 2 ครั้ง ซึ่งอาจเกิดปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา ปัญหาเรื่องการดื้อยา รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ง่วงนอน, ท้องเสีย และคลื่นไส้อาเจียน ปัจจุบันมียากลุ่มใหม่สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ คือยา **baloxavir** ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการของโรคมานไม่เกิน 48 ชั่วโมง ขนาดยา **baloxavir** ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 40 กิโลกรัมขึ้นไปแต่ไม่ถึง 80 กิโลกรัม ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 80 มิลลิกรัม โดยให้รับประทานยาเพียงครั้งเดียว รับประทานยาพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการท้องเสีย และอาการหลอดลมอักเสบ<sup>11</sup>

#### ข้อมูลทั่วไปของยา **baloxavir**

ยา **baloxavir** ได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในเดือนตุลาคม ปี พ.ศ. 2561 โดยใช้สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่ซับซ้อน ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการของโรคไม่เกิน 48 ชั่วโมง<sup>14</sup> โดยยามีประสิทธิภาพสามารถลดระดับเชื้อไวรัส influenza A และ B ในร่างกาย ตั้งแต่วันแรก (24 ชั่วโมง) ของการรักษา (จากงานวิจัยทางคลินิกใน phase III พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการของยา **baloxavir** เท่ากับ 53.7 ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มยาหลอก 80.2 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ ยา **baloxavir** และยา **oseltamivir** พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ ยา **baloxavir** สามารถลดระดับเชื้อไวรัสในเลือด (viral load) ภายใน 24 ชั่วโมง สูงกว่ายาหลอก และยา **oseltamivir** เมื่อเปรียบเทียบกัน<sup>15</sup> จึงสามารถลดระยะเวลาการเจ็บป่วย และลดความเสี่ยงของการแพร่เชื้อไข้หวัดใหญ่จากคนสู่คน และต่อมาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย (อย.) ได้รับรอง

## ตารางที่ 1 รายการยาต้านไวรัสในประเทศไทย

กลไกการยับยั้ง	ชื่อยา/รูปแบบยา	ขนาดยา และ ระยะเวลา	อาการ ไม่พึงประสงค์	ข้อดี	ข้อเสีย	การกำจัดยา
M2 protein inhibitor	Amantadine <sup>6,12</sup> รูปแบบยา รับประทาน	รูปแบบยารับประทาน 200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 5 วัน (สำหรับการป้องกัน แนะนำให้ทาน 10 วัน) และในผู้ป่วยเด็ก ที่อายุตั้งแต่ 1 - 9 ปี คือ 4.4 ถึง 8.8 มิลลิกรัมต่อโลกรั้มต่อ วัน วันละครั้ง (ไม่เกิน 150 มิลลิกรัมต่อวัน)	ง่วงนอน อาเจียน นอนไม่หลับ		1. รักษาเฉพาะ Influenza A เนื่องจาก Influenza B ไม่มี M2 protein 2. เกิดการดื้อยาของไวรัสอย่างมาก	Metabolism : ไต Excretion : ปัสสาวะ
	Rimantadine <sup>6,13</sup> รูปแบบยา รับประทาน	รูปแบบยารับประทาน 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน (สำหรับการป้องกัน แนะนำให้ทาน 1 วัน) และในผู้ป่วย เด็กที่อายุตั้งแต่ 1 - 9 ปี คือ 5 มิลลิกรัมต่อโลกรั้มต่อวัน วันละครั้ง (ไม่เกิน 150 มิลลิกรัมต่อวัน)				Metabolism : ตับ Excretion : ปัสสาวะ
Neuraminidase inhibitor	Zanamivir <sup>6,7,8</sup> รูปแบบยาพ่น	การรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป ใช้ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 5 วัน และใช้ ในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุ ตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ใช้ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 10 วัน	ง่วงนอน ไซนัสอักเสบ เป็นไข้ ปวดข้อ	รักษาและป้องกันได้ทั้ง Influenza A และ B	1. วิธีการใช้ยา โดยต้องพ่นเข้าสู่โพรง จมูก ซึ่งไม่สะดวกในผู้ป่วยที่หมดสติ 2. ผู้แพ้โปรตีนจากนม 3. ไม่แนะนำใน underlying pulmonary disease 4. พบรายงานอาการผิดปกติทางระบบ ประสาท(neuropsychiatric events) 5. การดื้อยาของไวรัส	Metabolism : ไต Excretion : อูจจาระ
	Peramivir <sup>6,7,9</sup> รูปแบบการยาฉีด	การรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ฉีดเข้าทางหลอดเลือดครั้งละ 600 มิลลิกรัม ต่อ วัน 5 วันและแนะนำในผู้ป่วยเด็กที่อายุ 2 ปีขึ้นไป คือ 12 มิลลิกรัมต่อโลกรั้มต่อวัน วันละครั้ง	ท้องเสีย	1. รักษาได้ทั้ง Influenza A และ B 2. การใช้โดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือด เป็น ทางเลือกในการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ สามารถรักษาโดยการพ่นยาเข้าสู่โพรง จมูกหรือการรับประทาน ได้แก่ผู้ป่วย โรคหอบหืด และผู้ป่วยที่หมดสติ 3. ใช้สำหรับคนที่ดื้อต่อยา oseltamivir	พบรายงานความผิดปกติทางระบบ ผิวหนัง (skin reactions) และ อาการ ผิดปกติทางระบบประสาท (neuropsychiatric events)	Metabolism : ไต Excretion : ไต

ตารางที่ 1 รายการยาต้านไวรัสในประเทศไทย (ต่อ)

กลไกการยับยั้ง	ชื่อยา/รูปแบบยา	ขนาดยา และ ระยะเวลา	อาการ ไม่พึงประสงค์	ข้อดี	ข้อเสีย	การกำจัดยา
Neuraminidase inhibitor	Osetamivir <sup>6,7,10</sup> รูปแบบยา รับประทาน	การรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 12 สัปดาห์ขึ้นไป นาน 5 วันและใช้ในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่อายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป นาน 7 วัน สำหรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาขึ้นกับอายุและน้ำหนักตัว	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ	รักษาและป้องกันได้ทั้ง Influenza A และ B	1. การดื้อยาของไวรัส 2. พบรายงานความผิดปกติทางระบบ ผิวหนัง (skin reactions) และ อาการ ผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งสามารถดี ขึ้นเองได้ (self-limited neuropsychiatric events)	Metabolism :ตับ Excretion : ปัสสาวะ
Cap-dependent endonuclease inhibitor	Baloxavir <sup>11</sup> รูปแบบยา รับประทาน	ใช้ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการของไข้หวัดใหญ่ไม่ เกิน 48 ชั่วโมง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ขนาดยาขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 40 กิโลกรัมขึ้นไปแต่ไม่ถึง 80 กิโลกรัม ขนาดยารับประทานที่ แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 80 มิลลิกรัม ที่มีอาการ ของโรคไม่เกิน 48 ชั่วโมง โดยให้รับประทานเพียงครั้งเดียว	ท้องเสีย หลอดลมอักเสบ คออักเสบ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ	1. รักษาได้ทั้ง Influenza A และ B 2. รับประทานเพียงครั้งเดียว เพิ่ม ความร่วมมือในการรับประทานยา 3. ยามีประสิทธิภาพลดระดับเชื้อไวรัส ไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่วันแรกหลัง รับประทานยา จึงสามารถลด ระยะเวลาการเจ็บป่วย 4. ลดความเสี่ยงของการแพร่เชื้อ ไข้หวัดใหญ่จากคนสู่คน	ข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี ยังมีไม่เพียงพอ	Metabolism :ตับ Excretion : อูจจาระ

ยา baloxavir สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ ในเดือน มีนาคม ปี พ.ศ. 2562<sup>16,17</sup>

ยา baloxavir มีชื่อการค้าว่า Xofluza<sup>®</sup> มีสูตรโมเลกุลคือ C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S น้ำหนักโมเลกุล 571.55 ยา baloxavir เป็นเภสัชภัณฑ์แบบยาเม็ดรับประทาน มี 2 ขนาด คือ เม็ดละ 20 มิลลิกรัม และ 40 มิลลิกรัม โดยยาเม็ดมีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์, สารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) ได้แก่ croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium stearyl fumarate, talcum (talc) และ titanium dioxide<sup>11,18</sup>

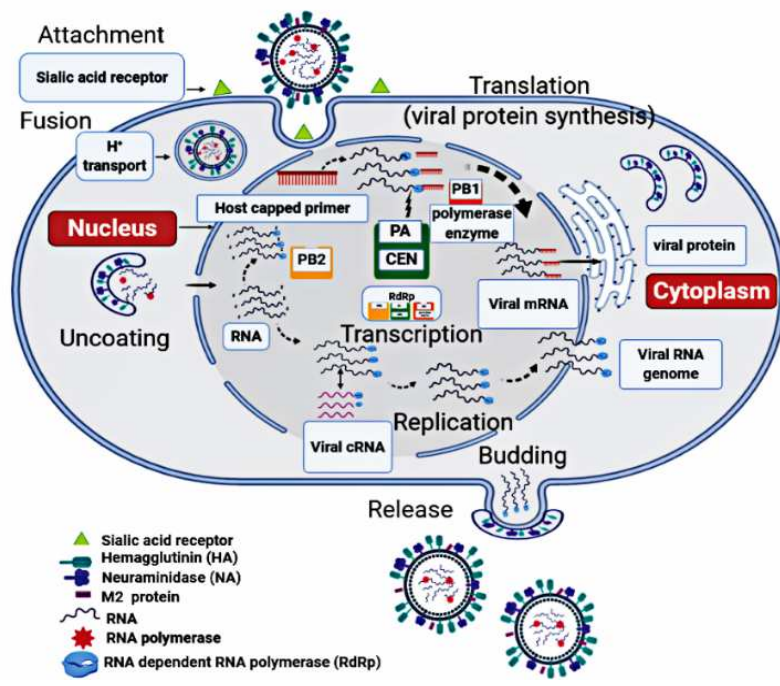
**กลไกการออกฤทธิ์ของยา baloxavir**

รูปที่ 1 สามารถอธิบายวงจรของไวรัสไข้หวัดใหญ่ ได้ดังต่อไปนี้

ในขั้นตอนแรกไวรัสไข้หวัดใหญ่จะอาศัย hemagglutinin (HA) บนผิวของไวรัสจะจับกับ sialic acid ที่อยู่บน receptor ของ plasma membrane ของ

host จากนั้น HA จะเหนี่ยวนำให้เกิด endocytosis ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ไวรัสไข้หวัดใหญ่กับของ host โดยมี M2 หรือ Matrix protein 2 ทำหน้าที่ในการลำเลียง proton (H<sup>+</sup>) ผ่านทาง M2 proton channel เข้าสู่เซลล์ ทำให้อุณหภูมิของไวรัสมีความเป็นกรดมากขึ้น(endosomal acidification) จึงทำให้เยื่อหุ้มเมมเบรนถูกลอกออก ทำให้สารพันธุกรรมของไวรัส (vRNP) เข้าสู่นิวเคลียส ขั้นตอนนี้เรียกว่า uncoating

เมื่อสารพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่นิวเคลียส จะเกิดกระบวนการ Transcription ซึ่งขั้นตอนนี้จะอาศัย RNA dependent RNA polymerase (RdRp) ซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อย (subunit) ที่สำคัญ 3 หน่วย คือ PA, PB1 และ PB2 โดยในขั้นแรก PB2 subunit จะไปจับที่ตำแหน่ง 5' capped transcripts ซึ่งทำหน้าที่เป็น primer (สายนิวคลีโอไทด์ ที่เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ mRNA ของ host cell) จากนั้นเอนไซม์ cap-dependent endonuclease (CEN) ที่อยู่ใน PA subunit จะทำหน้าที่ในการตัด capped primer ของ



รูปที่ 1 วงจรของไวรัสไข้หวัดใหญ่<sup>19</sup>

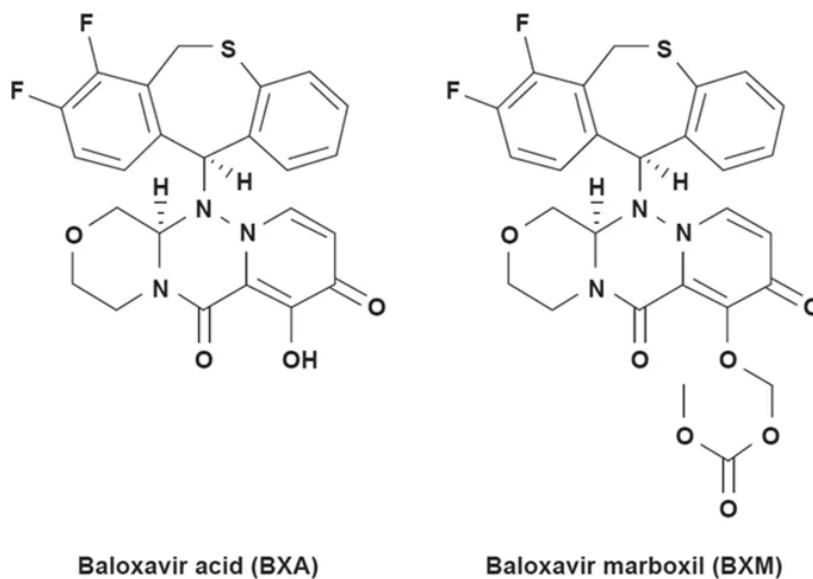
host cell เป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้น ๆ ประมาณ 12 คู่เบส ซึ่ง capped primer ที่ถูกตัดออกนี้จะนำมาใช้เป็น primer ให้กับไวรัส สำหรับการสังเคราะห์ mRNA ของไวรัส (viral mRNA synthesis) โดยกระบวนการดังกล่าวจะอาศัยเอนไซม์ polymerase ที่อยู่ใน PB1 subunit ซึ่ง mRNA ที่เกิดขึ้นจะถูกส่งต่อไปออกที่ cytoplasm และเกิดกระบวนการแปลรหัส (translation) เป็น viral protein ซึ่งเป็นส่วนประกอบของไวรัส และเกิดการเพิ่มจำนวน RNA ของไวรัสตามมาก จากนั้นไวรัสออกจากเซลล์ด้วยกระบวนการแตกหน่อ (budding) โดยอาศัย M2 protein และเอนไซม์ neuraminidase จะป้องกันไม่ให้ไวรัสมาเกาะติดเซลล์ ทำให้หลุดออกไปเป็นไวรัสอิสระตัวใหม่ที่สามารถติด host อื่น ๆ ต่อไปได้

เมื่อรับประทานยา baloxavir marboxil (prodrug) เข้าสู่ร่างกายจะถูกไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เป็น baloxavir acid (active form) และยับยั้งเอนไซม์ cap-dependent endonuclease ที่อยู่ใน PA subunit ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการแบ่งเซลล์ของไวรัสตามที่กล่าวมาข้างต้น ดังนั้น กระบวนการ transcription และการแบ่งเซลล์ของไวรัสใช้หวัดใหญ่ทั้งหมดจึงถูกยับยั้ง<sup>20,21,22</sup>

### ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา baloxavir

ยา baloxavir จัดเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม cap-endonuclease inhibitor ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาด้านไวรัสที่มีอยู่ในปัจจุบัน มีการพัฒนา baloxavir acid (BXA) โดยการเพิ่ม phenolic hydroxyl group ได้เป็น prodrug baloxavir marboxil (BXM) ซึ่งเพิ่มการดูดซึมเมื่อให้โดยการรับประทานได้ดีกว่า baloxavir acid (BXA)<sup>20</sup> (ตามรูปที่ 2)

จากการศึกษาโครงสร้างโดยใช้เทคนิคทาง X-ray crystallography ของเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase พบว่า PAN-terminal endonuclease domain มีลักษณะเป็น dinuclear metal active site ซึ่งประกอบด้วย histidine (His41), isoleucine (Ile120) amino acid residue อีก 3 ตัว (Asp108, Glu80 และ Glu119) ที่จับกับ  $Mg^{2+}$  หรือ  $Mn^{2+}$  ซึ่งทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์และจำเป็นต่อการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ cap-dependent endonuclease ข้อมูลจากการศึกษาโดยอาศัยเทคนิค X-ray crystallography ร่วมกับการทำ modeling พบว่าสารส่วนใหญ่ที่ยับยั้งฤทธิ์



รูปที่ 2 ภาพแสดงโครงสร้างทางเคมีระหว่าง baloxavir และ baloxavir marboxil



ของเอนไซม์ cap-dependent endonuclease รวมถึง baloxavir marboxil จะเกิดจากการเกิดพันธะโคออร์ดิเนตโควาเลนต์กับ  $Mg^{2+}$  หรือ  $Mn^{2+}$  อย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ active site ของเอนไซม์แล้วทำให้ฤทธิ์ของเอนไซม์หมดไป<sup>21</sup>

โครงสร้าง baloxavir acid มีรูปร่างคล้ายปีกผีเสื้อ ด้านหนึ่งทำหน้าที่เป็น metal chelating polar head group (oxazino-pyridotriazin-dione) สร้างพันธะกับโลหะประจุ 2 บวก ที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ และอีกด้านหนึ่งทำหน้าที่เป็น lipophilic tail group (difluoro-dihydro-dibenzothiepine) สร้างแรงแวนเดอร์วาลส์ (van der Waals) กับกรดอะมิโนของ active site pocket จนถึงตำแหน่งที่ใช้ในการตัดซับสเตรท (catalytic center) ของเอนไซม์ cap-dependent endonuclease จึงทำให้ไม่สามารถตัด capped primer เป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้น ๆ ที่จำเป็นสำหรับการถอดรหัสยีน (gene transcription) ยาจึงขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้<sup>20,21,22</sup>

ตารางแสดงความสัมพันธ์ของโครงสร้างทางเคมีและกลไกการยับยั้งของยาด้านไวรัสในประเทศไทย<sup>20,21,22,23,24</sup> (ตามตารางที่ 2)

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา baloxavir

เมื่อรับประทานยา baloxavir ระยะเวลาที่ระดับในเลือดสูงสุด ( $T_{max}$ ) ประมาณ 4 ชั่วโมง ยาสามารถรับประทานพร้อมกับอาหาร หรือตอนท้องว่างได้ แม้ว่าจะมีการศึกษาถึงผลกระทบของอาหารต่อการดูดซึมยา ทำให้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุด ( $C_{max}$ ) และค่าชีวสมมูลย์ (AUC) ของยา baloxavir ลดลงร้อยละ 48 และร้อยละ 36 ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านประสิทธิผลทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส influenza ระหว่างรับประทานยา baloxavir พร้อมกับอาหาร หรือตอนท้องว่าง อย่างไรก็ตามการรับประทานยา baloxavir ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีประจุบวก (polyvalent cation) อาจลดระดับความเข้มข้นของยา baloxavir ในเลือดได้<sup>11,18</sup>

ยา baloxavir จับกับอัลบูมินในเลือดมากกว่าร้อยละ 90 ยามีปริมาตรการกระจายตัว (Vd) สูง คือประมาณ 1,180 ลิตร<sup>11,18</sup>

ยา baloxavir ถูกเมตาบอไลต์ด้วยเอนไซม์ arylacetamide deacetylase ในทางเดินอาหาร เยื่อบุผิวลำไส้ และตับ ส่วนใหญ่จะเป็นตัวเปลี่ยนแปลงยา baloxavir marboxil เป็น baloxavir และจะถูกเมตาบอไลต์ส่วนใหญ่โดย UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A3) และจาก Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) เพียงเล็กน้อย<sup>18,11</sup>



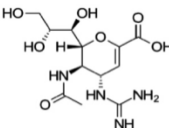
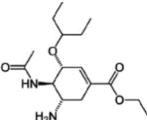
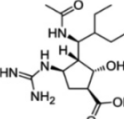
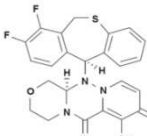
ยา baloxavir marboxil และ baloxavir ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) จะถูกขับออกทางอุจจาระ ส่วนที่เหลือขับออกทางปัสสาวะ โดยยามีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายประมาณ 79.1 ชั่วโมง<sup>11,18</sup>

### ขนาดยาและการบริหารยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกา ได้รับรองยา baloxavir สำหรับรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่ซับซ้อน ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ที่มีอาการของโรคไม่เกิน 48 ชั่วโมง<sup>14</sup>

ขนาดยา baloxavir ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 40 กิโลกรัมขึ้นไป แต่ไม่ถึง 80 กิโลกรัม ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 80 มิลลิกรัม โดยให้รับประทานยาเพียงครั้งเดียว สามารถรับประทานก่อนอาหาร, พร้อมอาหาร หรือหลังอาหารก็ได้ เนื่องจากอาหารไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา อย่างไรก็ตาม การรับประทานยา baloxavir ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีประจุบวกหลายประจุ อาจลดระดับความเข้มข้นของยาในเลือด จึงไม่ควรรับประทานยา ร่วมกับยาระบาย ยาลดกรด หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดรับประทานที่มีสารประจุบวกหลายประจุ เช่น เหล็ก สังกะสี เซเลเนียม แคลเซียม และแมกนีเซียม<sup>11,18</sup>

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ของโครงสร้างทางเคมีและกลไกการยับยั้งของยาต้านไวรัสในประเทศไทย

กลุ่มยาต้านไวรัส	ชื่อยา	โครงสร้างทางเคมี	กลไกการยับยั้ง	การพัฒนาโครงสร้างทางเคมี	ข้อจำกัด
M2 protein inhibitor	Amantadine <sup>23,24</sup> (ปัจจุบัน ไม่แนะนำ)		ออกฤทธิ์ยับยั้ง M2 protein โดยทำหน้าที่ในการลำเลียง proton (H+) ผ่านทาง M2 proton channel เข้าสู่เซลล์ ทำให้อินทากของไวรัสมีความเป็นกรดมากขึ้น		1. รักษาเฉพาะ Influenza A เนื่องจาก Influenza B ไม่มี M2 protein
	Rimantadine <sup>23,24</sup> (ปัจจุบัน ไม่แนะนำ)		(endosomal acidification) จึงทำให้เยื่อหุ้มเมมเบรนถูกลอกออก ทำให้สารพันธุกรรมของไวรัส (vRNP) เข้าสู่นิวเคลียส		2. เกิดการดื้อยาของไวรัสอย่างมาก
Neuraminidase inhibitor	Zanamivir <sup>23,24</sup>		ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ neuraminidase โดยเอนไซม์ neuraminidase จะป้องกันไม่ให้ไวรัสมาเกาะติดเซลล์ ทำให้หลุดออกไปเป็นไวรัสอิสระตัวใหม่ ที่สามารถติด host อื่น ๆต่อไปได้ โดย	ลักษณะโครงสร้างทางเคมี zanamivir และ oseltamivir คล้ายกับ sialic acid จึงสามารถเข้าแทนที่ sialic acid ส่งผลต่อการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase	1. ระยะเวลาในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่นานถึง 5 - 10 วัน 2. พบรายงานความผิดปกติทางระบบประสาท (neuropsychiatric events) 3. การดื้อยาของไวรัส
	Oseltamivir <sup>23,24</sup>		การตัดพันธะ glycoside linkage ที่เชื่อมระหว่าง sialic acid กับโปรตีนที่บริเวณผิวของเปลือกหุ้ม (envelop glycoprotein)		
	Peramivir <sup>23,24</sup>			ลักษณะโครงสร้างทางเคมี peramivir มี cyclopentane (C4-guanidino substitution และ a hydrophobic side chain)	
Cap-dependent endonuclease inhibitor	Baloxavir <sup>20,21,22</sup>		ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cap-dependent endonuclease (CEN) ที่อยู่ใน PA subunit ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการแบ่งเซลล์ของไวรัส ดังนั้นกระบวนการ transcription และการแบ่งเซลล์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้งหมดจึงถูกยับยั้ง	โครงสร้าง baloxavir acid มีรูปร่างคล้ายปีกผีเสื้อ ด้านหนึ่งทำหน้าที่เป็น metal chelating polar head group (oxazino-pyridotriazin-dione) สร้างพันธะกับโลหะประจุ 2 บวก ที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ และอีกด้านหนึ่งทำหน้าที่เป็น lipophilic tail group (difluoro-dihydro-dibenzothiepine) สร้างแรงแวนเดอร์วาลส์ (van der Waals) กับกรดอะมิโนของ active site pocket จนถึงตำแหน่งที่ใช้ในการตัดซัสเตรท (catalytic center) ของเอนไซม์ cap-dependent endonuclease จึงทำให้ไม่สามารถตัด capped primer เป็นนิวคลีโอไทด์สายสั้น ๆ ที่จำเป็นสำหรับการถอดรหัสยีน (gene transcription) ยาจึงขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้	

ยา baloxavir อยู่ในรูปแบบ film-coated tablet เพื่อให้เม็ดยามีความคงรูป ไม่แตกหักง่าย แต่ไม่ได้หวังผลในเรื่องการออกฤทธิ์แบบเนิ่น (sustained release action) และยังไม่มียาข้อมูลในเรื่องของการหัก บด แบ่งยา

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จากงานวิจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง พบว่า baloxavir marboxil ในรูป prodrug และยา baloxavir กำจัดออกทางไตเพียงเล็กน้อย จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา<sup>18</sup>

สำหรับขนาดยา baloxavir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง พบว่าในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh class B) มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงนั้น ยังไม่มีงานวิจัยรองรับสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>18</sup>

ข้อมูลความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่มีเพียงพอ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา baloxavir ในหญิงตั้งครรภ์ เว้นแต่พิจารณาแล้วว่า มีประโยชน์ต่อมารดา มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์ และยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ายาสามารถขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ผู้ที่ใช้ยานี้จึงควรดื่มนมบุตร<sup>11,18</sup>

สำหรับข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี ยังมีไม่เพียงพอ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

ตารางแสดงข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี<sup>25,26,27</sup> (ตามตารางที่ 3)

#### การศึกษาทางคลินิกของยา baloxavir

ตารางแสดงข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปี<sup>15,28,29,30</sup> (ตามตารางที่ 4)

ยา baloxavir marboxil ที่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นนั้น มีงานวิจัยทางคลินิกแบบ randomized,

double-blind, placebo ช่วงเวลาเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2560 โดยศึกษาในผู้ใหญ่ และเด็กที่มีสุขภาพดี (otherwise healthy) อายุ 12 - 64 ปี ที่มีอาการโรคไข้หวัดใหญ่ รวมทั้งสิ้นจำนวน 1,064 คน ในประเทศสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น การศึกษารวบรวมคนไข้ที่มีอาการโรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่ซับซ้อน (uncomplicated influenza) มีอาการของโรคมานไม่เกิน 48 ชั่วโมง และมีอาการทางเดินหายใจอย่างน้อย 1 อาการ โดยพบว่ามีไข้หวัดใหญ่ชนิด A/H3N2 เป็นสัดส่วนมากที่สุดถือเป็น 84.8 ถึง 88.1% ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา baloxavir (จำนวน 612 คน) ยา oseltamivir (จำนวน 514 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 310 คน) กลุ่มยา baloxavir (ช่วงอายุ 12 - 19 ปี) ให้ยา baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว (ขนาดยา baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม รับประทานยา baloxavir 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานยา baloxavir 80 มิลลิกรัม) โดยกลุ่มยา baloxavir และกลุ่มยาหลอกให้ยาครั้งเดียวในวันแรกเท่านั้น ส่วนอีก 4 วันต่อมา ทั้งสองกลุ่มได้รับเฉพาะยาหลอก กลุ่มยา oseltamivir ให้ยา oseltamivir รับประทาน 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน เมื่อคิดผู้ป่วยรวมกันทั้งผู้ใหญ่และเด็ก กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีคามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการให้ดีขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อ (ประเมินอาการ 7 อย่าง ได้แก่ ไอ เจ็บคอ คัดจมูก ปวดศีรษะ อาการจากไข้ ปวดกล้ามเนื้อ และอ่อนล้า) เท่ากับ 53.7 ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มยาหลอก 80.2 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบยา baloxavir และยา oseltamivir พบว่าคามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้นใกล้เคียงกัน ในส่วนของ virology outcome พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir ใช้เวลา 24 ชั่วโมงในการลดระดับไวรัสที่ขจัดออกจากร่างกาย (viral shedding) เทียบกับกลุ่มยาหลอก และกลุ่มยา oseltamivir ใช้เวลา 96 ชั่วโมง และ 72

ชั่วโมง ตามลำดับ สำหรับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ที่ได้รับ baloxavir ได้แก่ ท้องเสีย หลอดลมอักเสบ คออักเสบ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ พบร้อยละ 20.7 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาหลอก และยา oseltamivir เกิดขึ้นร้อยละ 24.6 และ 24.8 ตามลำดับ<sup>15</sup>

งานวิจัยทางคลินิกแบบ multi-center, retrospective chart review จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลรวม 699 คน และผู้ป่วยได้รับยา baloxavir หรือยา oseltamivir เพื่อรักษา influenza A ที่มีอาการของโรคมาไม่เกิน 48 ชั่วโมง รวม 359 คน ช่วงเวลาเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2561 มีผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir จำนวน 138 คน และช่วงเวลาเดือนมกราคม พ.ศ. 2562 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ 2562 มีผู้ป่วยได้รับยา baloxavir จำนวน 221 คน ผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir จะมีอายุเฉลี่ยมากกว่าผู้ป่วยได้รับยา baloxavir คือ 82 ปี และ 65 ปีตามลำดับ และผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir จะน้ำหนักเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยได้รับยา baloxavir โดยผู้ป่วยที่มี BMI มากกว่า 40 kg/m<sup>2</sup> คือ ร้อยละ 5 และ 12 ตามลำดับ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาอนโรพยาบาล (hospital length of stay, LOS) เท่ากับ 4 วันเทียบกับ 5 วันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ oseltamivir ( $p = 0.02$ ) สำหรับคนไข้ที่รับการรักษา พบคนไข้ที่มีภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxic) รวม 272 คน เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นหลังเกิดภาวะพร่องออกซิเจน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของการฟื้นตัวจากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxic resolution) เท่ากับร้อยละ 88 สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 79 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา oseltamivir ( $p = 0.004$ ) โดยระยะเวลาที่อาการดีขึ้นจากภาวะพร่องออกซิเจน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir เท่ากับ 43 ชั่วโมง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ 81 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ได้รับยา oseltamivir ( $p < 0.001$ )<sup>28</sup>

งานวิจัยทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo จากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่ อายุ 12 - 65 ปี รวม 2,184 คน และมีอาการโรคมาไม่เกิน 48 ชั่วโมง ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา baloxavir, ยา oseltamivir หรือยาหลอก โดยกลุ่มผู้ป่วยยา baloxavir ให้ยา baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว (ขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัมรับประทานยา baloxavir 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานยา baloxavir 80 มิลลิกรัม) โดยกลุ่มยา baloxavir และกลุ่มยาหลอกให้ยาครั้งเดียวในวันแรกเท่านั้น กลุ่มยา oseltamivir ให้ยา oseltamivir รับประทาน 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้น เท่ากับ 73.2 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir เท่ากับ 102.3 ชั่วโมง ( $p < 0.0001$ ) และ 81 ชั่วโมง ( $p = 0.8347$ ) ตามลำดับ และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการที่ลดระดับเชื้อไวรัสที่ขจัดออกจากร่างกาย (viral shedding) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir เท่ากับ 48 ชั่วโมง และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ<sup>29</sup>

งานวิจัยทางคลินิกแบบ A systematic literature review เริ่มตั้งแต่ 14 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2559 ที่รวบรวมข้อมูลจากฐาน Medline, Embase, CENTRAL และ ICHUSHI ที่มีงานวิจัยทางคลินิกแบบ randomized controlled trials ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านไวรัสสำหรับโรคไข้หวัดใหญ่ ทั้งหมด 22 งานวิจัย พบว่ายา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้น ลดลง 19.96 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับยา zanamivir (95% Credibility interval; CrI 3.23 - 39.07), ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการที่ลดระดับเชื้อไวรัส ลดลง 47 ชั่วโมง และลดลง

56.3 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับยา zanamivir (95% CrI 28.18 - 73.86) และยา oseltamivir (95% CrI 33.74 - 87.86) ตามลำดับ, ยา baloxavir ลดระดับเชื้อไวรัสใน 24 ชั่วโมงแรกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า baloxavir มีความปลอดภัยในการใช้ยาที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และยา baloxavir มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้นานน้อยกว่ายา oseltamivir และยา laninamivir<sup>30</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาทางคลินิก พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา baloxavir ได้แก่ อาการท้องเสีย พบได้ร้อยละ 3 และอาการหลอดลมอักเสบพบได้ร้อยละ 2 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ เยื่อจมูกอักเสบ และปวดศีรษะ พบได้ร้อยละ 1 โดยเมื่อเปรียบเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา oseltamivir พบว่ายา baloxavir เกิดขึ้นน้อยกว่า โดยยา oseltamivir เกิดอาการท้องเสียได้ร้อยละ 5 และอาการหลอดลมอักเสบได้ร้อยละ 4<sup>11,18</sup>

### อันตรกิริยาระหว่างยา

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาพบได้น้อย เนื่องจากยา baloxavir marboxil หรือ baloxavir ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ ไม่เป็นตัวยับยั้ง (inhibitors) หรือเป็นตัวเหนี่ยวนำ (inducers) การทำงานของ cytochrome P450 (CYP) หรือไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT)<sup>18,31</sup>

**ผลของยาอื่นที่มีต่อ baloxavir marboxil หรือ baloxavir ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์**

Itraconazole เป็นตัวยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) มีผลเพิ่มค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-inf}$  ของ baloxavir ขึ้น 1.33 เท่า และ 1.23 เท่า ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นนี้ไม่ได้มีนัยสำคัญทางคลินิก

Probenecid เป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ UGT มีผลลดค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-inf}$  ของ baloxavir ลง 0.79 เท่า และ 0.75 เท่า ตามลำดับ การลดลงนี้ไม่ได้มีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>18,31</sup>

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา baloxavir ในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา หรือ สารประกอบอื่นของยานี้<sup>11,18</sup>

### สรุป

ยา baloxavir เป็นยากกลุ่มใหม่สำหรับการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและไทยได้รับรองยา baloxavir สำหรับใช้การรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่ซับซ้อน ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการของโรคมานไม่เกิน 48 ชั่วโมง โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cap-dependent endonuclease (CEN) ส่งผลให้ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส ขนาดยา baloxavir ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว โดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 40 กิโลกรัมขึ้นไปแต่ไม่ถึง 80 กิโลกรัม ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 80 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดยารับประทานที่แนะนำคือ 80 มิลลิกรัม ยามีประสิทธิภาพสามารถลดระดับเชื้อไวรัส influenza A และ B ในร่างกาย ตั้งแต่วันแรกที่รับประทานยา จึงสามารถลดระยะเวลาการเจ็บป่วย และลดความเสี่ยงของการแพร่เชื้อไข้หวัดใหญ่จากคนสู่คน พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้นานน้อยกว่า ได้แก่ อาการท้องเสีย (ร้อยละ 3) และอาการหลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 2) ทำให้ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อีกทั้งยา baloxavir มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว ทำให้รับประทานเพียง 1 ครั้ง รับประทานยาพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ เพิ่มความสะดวกในการรับประทานยาให้ผู้ป่วย

ตารางที่ 3 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ขนาดยา baloxavir	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา	ข้อจำกัด
Hirotsu N. และคณะ (2019) <sup>25</sup>	prospective, open-label, multicenter study	ผู้ป่วยเด็ก 107 คน (อายุ 1 - <12 ปี)	รับประทานยา baloxavir เพียงครั้งเดียว โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว	ไม่มี	- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยร้อยละ 34.6% อาการที่พบบ่อยคือ อาเจียน (ร้อยละ 7.5) และไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ จำเป็นต้องหยุดรับการรักษา ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา oseltamivir พบผู้ป่วยที่มีอาการไม่ พึงประสงค์รุนแรง ที่จำเป็นต้องหยุดรับการรักษาร้อยละ 1.8-5.4  - ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการเท่ากับ 44.6 ชั่วโมง (95% CI, 38.9 - 62.5 ชั่วโมง) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น พบว่า ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของ เวลานานกว่าการรักษาด้วยยา peramivir ในผู้ป่วยเด็กอายุ 28 วัน ถึง 15 ปี โดยการฉีดเข้าเส้น เลือดดำ ครั้งเดียว เท่ากับ 29.1 ชั่วโมง แต่ใช้เวลาการรักษาใกล้เคียงกับการรักษาด้วยยา laninamivir โดยการพ่นยา ในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 ถึง 9 ปี คือ 56 ชั่วโมง  - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir ใช้เวลา 24 ชั่วโมงในการลดระดับไวรัสที่สามารถแพร่กระจาย ไปสู่ผู้อื่นโดยที่ผู้ติดเชื้อยังไม่แสดงอาการ (viral shedding)	ไม่มีกลุ่มควบคุม
Koshimichi H. และคณะ (2019) <sup>26</sup>	Population pharmacokinetic analysis	ผู้ป่วยเด็ก 107 คน (อายุ 1 - <12 ปี)	รับประทานยา baloxavir เพียงครั้งเดียว โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว โดยยา baloxavir 5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยเด็กน้ำหนัก 5 กิโลกรัมแต่ไม่ถึง 10 กิโลกรัม, ยา baloxavir 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยเด็กน้ำหนัก 10 กิโลกรัม แต่ไม่ถึง 20 กิโลกรัม, ยา baloxavir 20 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยเด็กน้ำหนัก 20 กิโลกรัม แต่ ไม่ถึง 40 กิโลกรัม และยา baloxavir 40 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยเด็กน้ำหนักเท่ากับหรือ มากกว่า 40 กิโลกรัม	ไม่มี	- การรักษาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 12 ปี ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทา อาการดีขึ้นเท่ากับ 44.6 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (phase 3) 53.7 ชั่วโมง  - ผลการศึกษา แนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีที่มีน้ำหนักเท่ากับหรือ มากกว่า 10 กิโลกรัม เทียบเท่ากับการศึกษาการปรับขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (phase 3)	1. ไม่มีกลุ่มควบคุม 2. ควรมีการศึกษา เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มี น้ำหนักน้อยกว่า 10 กิโลกรัม เนื่องจากมี ผู้ป่วยเพียง 2 คน

### ตารางที่ 3 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ขนาดยา baloxavir	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา	ข้อจำกัด
Kakuya F. และคณะ (2019) <sup>27</sup>	prospective observational study	ผู้ป่วยเด็ก 65 คน (อายุ 0 - 18 ปี)	รับประทานยา baloxavir (โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว) เพียงครั้งเดียว และกลุ่มยา Neuraminidase Inhibitor (NAI) ตามแนะนำ	กลุ่มยา Neuraminidase Inhibitor (NAI)	1. ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา baloxavir หรือยาในกลุ่ม NAI - เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เกิดไข้ สำหรับ influenza A และ B พบว่ายา baloxavir เท่ากับ 19.7 ชั่วโมง ซึ่งน้อยกว่ายาในกลุ่ม NAI 33.5 ชั่วโมง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ - เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยในกลุ่ม influenza B : ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาเวลาที่ เกิดไข้ 17 ชั่วโมง ซึ่งน้อยกว่ายาในกลุ่ม NAI 48.3 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ( $p < 0.01$ ) 2. ในผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir ทุกราย เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เกิดไข้ใน influenza A เท่ากับ 24 ชั่วโมง มากกว่า influenza B เท่ากับ 17 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NAI ทุกราย ใน influenza A เท่ากับ 31.8 ชั่วโมง น้อยกว่า influenza B เท่ากับ 48.3 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ( $p < 0.01$ )	1. ความแตกต่างของ อายุ และอัตราการ เข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล ในแต่ ละกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยา baloxavir กับ กลุ่มยา NAI 2. จำนวนตัวอย่าง ค่อนข้างน้อย เพียง 20 คนเท่านั้น

### ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปี

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยา baloxavir	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Hayden FG. และคณะ <sup>15</sup> (2018)	randomized, double-blind, placebo	1,064 คน	5 วัน	รับประทานยา baloxavir (โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว) หรือยาหลอก ครั้งเดียว ส่วนอีก 4 วันต่อมาทั้งสองกลุ่มได้รับ เฉพาะยาหลอก และกลุ่ม oseltamivir รับประทานยา 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน	ยาหลอก และ ยา oseltamivir	- ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้น เท่ากับ 53.7 ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มยาหลอก 80.2 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) - เมื่อเปรียบเทียบยา baloxavir และยา oseltamivir พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้นใกล้เคียงกัน - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir ใช้เวลา 24 ชั่วโมงในการลดระดับไวรัสที่ขจัดออกจากร่างกาย(viral shedding) เทียบกับกลุ่มยาหลอกและกลุ่มยา oseltamivir ใช้เวลา 96 ชั่วโมงและ 72 ชั่วโมง ตามลำดับ - สำหรับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ที่ได้รับ baloxavir ได้แก่ ท้องเสีย หลดลมอึกเสบ คออักเสบ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ พบร้อยละ 20.7 ในขณะที่ผู้ที่ยาหลอก และ oseltamivir เกิดขึ้นร้อยละ 24.6 และ 24.8 ตามลำดับ

ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baloxavir ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปี (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยา baloxavir	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Shah S. และคณะ <sup>28</sup> (2019)	multi-center, retrospective chart review	699 คน	1 เดือน	รับประทานยา baloxavir (โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว) ครั้งเดียว และ กลุ่ม oseltamivir รับประทานยา 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน	ยา oseltamivir	- ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาอนโรงพยาบาล (hospital length of stay, LOS) เท่ากับ 4 วันเทียบกับ กับ 5 วันในผู้ป่วยที่ได้รับ oseltamivir ( $p = 0.02$ ) - สำหรับคนไข้ที่ได้รับการรักษาพบคนไข้ที่มีภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxic) รวม 272 คน เมื่อเปรียบเทียบจำนวน ผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นหลังเกิดภาวะพร่องออกซิเจน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของของการฟื้นตัว จากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxic resolution) เท่ากับร้อยละ 88 สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ กับร้อยละ 79 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา oseltamivir ( $p = 0.004$ ) โดยระยะเวลาที่อาการดีขึ้นจากภาวะพร่องออกซิเจนใน ผู้ป่วยที่ได้รับยา baloxavir เท่ากับ 43 ชั่วโมง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ 81 ชั่วโมงในผู้ป่วย ที่ได้รับยา oseltamivir ( $p < 0.001$ )
Ison MG. และคณะ <sup>29</sup> (2019)	randomized, double-blind, placebo	2,184 คน	5 วัน	รับประทานยา baloxavir (โดยขนาด baloxavir ขึ้นกับน้ำหนักตัว) หรือยาหลอก ครั้งเดียว ส่วนอีก 4 วันต่อมาทั้งสองกลุ่มได้รับ เฉพาะยาหลอก และกลุ่ม oseltamivir รับประทานยา 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน	ยาหลอก และ ยา oseltamivir	- ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนจาก ไข้หวัดใหญ่ เท่ากับ 73.2 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir เท่ากับ 102.3 ชั่วโมง ( $p < 0.0001$ ) และ 81 ชั่วโมง ( $p = 0.8347$ ) - ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการที่ลดระดับเชื้อไวรัสที่ขจัดออกจากร่างกาย (viral shedding) เมื่อเทียบ กับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและผู้ป่วยได้รับยา oseltamivir เท่ากับ 48 ชั่วโมง และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ
Taieb V. และคณะ <sup>30</sup> (2019)	A systematic literature review	22 งานวิจัย (ตั้งแต่ 14 พฤศจิกายน 2016)		รายงานข้อมูลจาก Medline, Embase, CENTRAL, and ICHUSHI (randomized controlled trials) ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ต้านไวรัสสำหรับโรคไข้หวัดใหญ่		- ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการบรรเทาอาการดีขึ้น ลดลง 19.96 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับยา zanamivir (95% CrI 3.23 - 39.07) - ยา baloxavir มีค่ามัธยฐานของเวลาในการที่ลดระดับเชื้อไวรัส ลดลง 47 ชั่วโมง และลดลง 56.3 ชั่วโมง เมื่อ เปรียบเทียบกับยา zanamivir (95% CrI 28.18 - 73.86) และยา oseltamivir (95% CrI 33.74 - 87.86) ตามลำดับ - ยา baloxavir ลดระดับเชื้อไวรัสใน 24 ชั่วโมงแรกอย่างมีนัยสำคัญ - ยา baloxavir มีความปลอดภัยในการใช้ยาที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ - ยา baloxavir มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยา oseltamivir และยา laninamivir



## เอกสารอ้างอิง

1. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23:214.
2. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, Flannery B, Brammer L, Singleton JA, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: a tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:132-7.
3. Ministry of Public Health (Thailand). Department of Disease Control. Bureau of General Communicable Diseases. Influenza situation [Internet]. Nonthaburi: The Bureau; 2018 [cited 2019 Aug 14]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/23061bd58a4728ff18eb6cfd7b06ffe1.pdf> (in Thai)
4. Ministry of Public Health (Thailand). Department of Disease Control. Bureau of General Communicable Diseases. Influenza situation [Internet]. Nonthaburi: The Bureau; 2019 [cited 2019 Aug 14]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/3ed4dd1901ec8c73de52ee37f7dc342b.pdf> (in Thai)
5. Ministry of Public Health (Thailand). Department of Disease Control. Bureau of Epidemiology. Surveillance of influenza virus [Internet]. Nonthaburi: The Bureau; 2020 [cited 2020 Jan 13]. Available from: [http://www.thainihnic.org/influenza/files/FluLab/Flu%20lab%20sur%20Dec\\_WK53%202019.pdf](http://www.thainihnic.org/influenza/files/FluLab/Flu%20lab%20sur%20Dec_WK53%202019.pdf) (in Thai)
6. O'Hanlon R, Shaw ML. Baloxavir marboxil: the new influenza drug on the market. *Curr Opin Virol*. 2019;35:14-8.
7. de St Maurice A, Halasa N. Preparing for the 2019-2020 influenza season. *Pediatr Transplant*. 2020;24(1);e13645.
8. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Zanamivir [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
9. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Peramivir [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
10. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Oseltamivir [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
11. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Baloxavir [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
12. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Amantadine [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
13. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c2020. DRUGDEX®, Rimantadine [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> [Subscription required to view].
14. Locke SC, Splawn LM, Cho JC. Baloxavir marboxil: a novel cap-dependent endonuclease (CEN) inhibitor for the treatment of acute uncomplicated influenza. *Drugs Today*. 2019;55(6):359-66.
15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379(10):913-23.
16. Ministry of Public Health (Thailand). Food and Drug Administration. Xofluza tab 20 mg [Internet]. Nonthaburi: FDA; 2019 [cited 2020 Jan 13]. Available from: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012621504211C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012621504211C) (in Thai)
17. Ministry of Public Health (Thailand). Food and Drug Administration. Xofluza tab 40 mg [Internet]. Nonthaburi: FDA; 2019 [cited 2020 Jan 13]. Available from: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012621504311C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012621504311C) (in Thai)
18. Xofluza® (baloxavir marboxil) tablets [Package Insert]. South San Francisco (CA): Genentech USA; 2019.
19. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res*. 2018;

- 160:109-17.
20. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep.* 2018;8:9633.
  21. Credille CV, Dick BL, Morrison CN, Stokes RW, Adamek RN, Wu NC, et al. Structure-activity relationships in metal-binding pharmacophores for influenza endonuclease. *J Med Chem.* 2018;61:10206-17.
  22. Poovorawan Y. What you should know about influenza in Thailand [Internet]. Bangkok: Wongkarnpat; 2019 [cited 2020 Mar 14]. Available from: <http://www.wongkarnpat.com/upfilecme/CME-Influenza.pdf> (in Thai)
  23. Krol E, Rychlowska M, Szewczyk B. Antivirals--current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(3):495-504.
  24. Chamni S. Influenza virus and current anti-influenza drugs. *Thai Sci Technol J* 2014;22(2):258-71. (in Thai)
  25. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, et al. Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 14];ciz908. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz908/5571979>
  26. Koshimichi H, Ishibashi T, Wajima T. Population pharmacokinetics of baloxavir marboxil in Japanese pediatric influenza patients. *J Pharm Sci.* 2019;108:3112-7.
  27. Kakuya F, Haga S, Okubo H, Fujiyasu H, Kinebuchi T. Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children. *Pediatr Int.* 2019;61:616-8.
  28. Shah S, McManus D, Bejou N, Tirmizi S, Rouse G, Lemieux S, et al. 2645. Clinical outcomes of oseltamivir vs. baloxavir in patients hospitalized with influenza A. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6 Suppl 2:S925.
  29. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Hayden F, Uehara T. LB16. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high-risk influenza patients (CAPSTONE-2 Study). *Open Forum Infect Dis.* 2018;5 Suppl 1:S764-5.
  30. Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, Borkowska K, Aballéa S, Tone K, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:1355-64.
  31. Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan). Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau. Report on the deliberation results [Internet]. Tokyo: The Bureau; 2018 [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000225380.pdf>