



แนวทางสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่มีโรคทางโลหิตวิทยา นอกสถานพยาบาล

6 กันยายน 2564

1. Thalassemia

1.1 Non-transfusion dependent thalassemia (NTDT)

- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- แนะนำให้รับประทานยาตามปกติ
- หากมีอาการที่สงสัย acute hemolysis เช่น ชีตลง ใจสั่น ปัสสาวะสีเข้ม หรือมีอาการผิดปกติอื่น พิจารณาให้เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาล หรือติดต่อโลหิตแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อร่วมพิจารณาการดูแลที่เหมาะสม

1.2 Transfusion dependent thalassemia (TDT)

- ควรพิจารณารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยจะมีภาวะโลหิตจางรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือด และมักมีภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินที่ส่งผลต่อการทำงานของอวัยวะที่สำคัญ ได้แก่ ตับ หัวใจและต่อมไร้ท่อ อีกทั้งผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะแรงดันในหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ร่วมด้วย

2. Hemophilia

- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว และไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- ผู้ที่ได้แฟคเตอร์ prophylaxis สามารถฉีดยาต่อเองที่บ้านได้ด้วยตนเอง
- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 ตั้งแต่สีเหลืองขึ้นไป หรือมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล

3. Venous thromboembolism ที่ได้รับ anticoagulant

- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว และไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- แนะนำให้รับประทาน anticoagulant ต่อเนื่องโดยไม่ต้องหยุดยา โดยสังเกตอาการ หากมีภาวะเลือดออกผิดปกติหรือความรุนแรงของการติดเชื้อโควิด-19 รุนแรงขึ้น ควรพิจารณารับการรักษาในโรงพยาบาล

- เนื่องจากยา warfarin และ direct anticoagulants (DOACs) บางตัว อาจมีระดับยาสูงขึ้น เนื่องจากมี drug interaction กับ favipiravir หรือ andrographolide ที่เป็นสารสำคัญในฟ้าทะลายโจร จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาาร่วมกัน หากจำเป็นต้องให้ยาดังกล่าว ควรพิจารณาการรักษาในสถานพยาบาลและเปลี่ยน anticoagulants เป็น low molecular weight heparin (LMWHs) แทน

4. Aplastic anemia

- หากมีระดับ absolute neutrophil count (ANC) $> 1.0 \times 10^9/L$ หรือ ระดับเกล็ดเลือด $> 20 \times 10^9/L$ ที่ไม่มีอาการผิดปกติใด สามารถพิจารณารับการรักษานอกสถานพยาบาลได้
- ผู้ที่กำลังรับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน ได้แก่ cyclosporin หรือเพิ่งได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) ในระยะ 6 เดือนที่ผ่านมา ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล หรือติดต่อโลหิตแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อร่วมพิจารณาการดูแลที่เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับภูมิต้านทานต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้

5. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) และ autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

- หากผู้ป่วยอยู่ในระยะสงบ และไม่มีอาการของภาวะเลือดออกหรือโลหิตจาง สามารถรับการรักษานอกสถานพยาบาลได้
- ผู้ป่วย ITP ที่มีระดับเกล็ดเลือด $< 20 \times 10^9/L$ หรือ AIHA ที่มีระดับ Hb $< 7 \text{ g/dL}$ ควรพิจารณาการรักษาในสถานพยาบาล
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับภูมิต้านทานต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้

6. Chronic myeloid leukemia (CML)

- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- หากไม่จำเป็นต้องให้การรักษากการติดเชื้อโควิด-19 ด้วยยา สามารถทานยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ต่อเนื่องได้
- หากจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยยา favipiravir หรือ ฟ้าทะลายโจร นอกสถานพยาบาล พิจารณาหยุดยากลุ่ม TKIs เนื่องจากอาจมี drug interaction จนกว่าอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 จะหายดีนาน 2-4 สัปดาห์

7. Myeloproliferative neoplasms (MPNs)

- หากระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- สามารถรับประทานยาเดิมต่อได้
- แนะนำให้ทาน ruxolitinib ต่อเนื่อง โดยหลีกเลี่ยงการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมด้วยเนื่องจากอาจเกิด drug interaction

8. Acute Leukemia

- หากผู้ป่วยอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พิจารณาให้รับการรักษาในสถานพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้
- หากเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ที่มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย maintenance therapy มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้ โดยพิจารณาหยุดยา maintenance treatment จนกว่าจะรักษาการติดเชื้อโควิด-19 หายดี 2-4 สัปดาห์ จึงจะให้พิจารณาเริ่มยาเดิมต่อได้

9. Lymphoma และ chronic lymphocytic leukemia (CLL)

- หากผู้ป่วยกำลังรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือยามุ่งเป้า (targeted B-cell therapy) เช่น rituximab, obinutuzumab และ ibrutinib ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้
- หากเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้าอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป ที่มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้

10. Myeloma

- หากผู้ป่วยกำลังรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือยามุ่งเป้า ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้
- หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย maintenance therapy ที่มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้ โดยพิจารณาหยุดยา maintenance treatment จนกว่าจะรักษาการติดเชื้อโควิด-19 หายดี 2-4 สัปดาห์ จึงจะให้พิจารณาเริ่มยาเดิมต่อได้

11. Myelodysplastic syndrome

- ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb > 7 g/dL หรือ ระดับ ANC > $1.0 \times 10^9/L$ หรือ ระดับเกล็ดเลือด > $20 \times 10^9/L$ ที่มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- ผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษาด้วยยากลุ่ม hypomethylating agents (azacytidine หรือ decitabine) พิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล หรือติดต่อโลหิตแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อร่วมพิจารณาการดูแลที่เหมาะสม

12. Stem Cell Transplantation (SCT)

- ผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วย autologous SCT นานกว่า 6 เดือนขึ้นไป และโรคอยู่ในระยะสงบ ที่มีระดับความรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 เป็นสีเขียว สามารถดูแลนอกสถานพยาบาลได้
- ผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วย autologous SCT ภายใน 6 เดือน ควรพิจารณาการรักษาในสถานพยาบาล เนื่องจากระดับภูมิคุ้มกันต่ำ มีโอกาสเกิดอาการจากการติดเชื้อโควิด-19 ระดับรุนแรงได้ หรือติดต่อโลหิตแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อร่วมพิจารณาการดูแลที่เหมาะสม
- ผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วย allogeneic SCT โดยเฉพาะในผู้ที่กำลังรับยากดภูมิคุ้มกัน ควรพิจารณารับการรักษาในสถานพยาบาล หรือติดต่อโลหิตแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพื่อร่วมพิจารณาการดูแลที่เหมาะสม

ตารางที่ 1 อันตรกิริยาระหว่างยา favipiravir, andrographolide กับยาที่ใช้บ่อยในโรคทางโลหิตวิทยา

	Metabolism	Drug interaction with Favipiravir	Drug interaction with Andrographolide
Favipiravir	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: aldehyde oxidase Minor: CYP2C8, xanthine oxidase¹ Inhibitor of CYP2C8 (weak)¹ 		
Andrographolide	Inhibitor of CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 ²⁻⁴		
Apixaban	Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, 2C19, CYP2J2 ⁵	Increase the level of apixaban	Increase the level of apixaban
Azacitidine	Renal excretion (approximately 85%) ⁶	No interaction	No interaction
Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 Minor: CYP2D6, CYP2C9⁶ Inhibitor of CYP2C19⁶ 	No interaction	Increase the level of bortezomib
Chlorambucil	Extensively metabolized by the liver ⁶	No interaction	No interaction
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> Metabolized primarily by esterases⁷ Metabolized by CYP450 is low⁷ 	No interaction	No interaction
Daratumumab	Metabolism occurs in various body tissues and in plasma ⁸	No interaction	No interaction
Dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A4 Inhibitor of CYP3A4 (moderate)⁵ 	No interaction	Increase the level of dasatinib
Deferasirox	<ul style="list-style-type: none"> Metabolized by the liver Major: glucuronidation Minor: CYP (approximately 8%) Inducer of CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2⁶ 	No interaction	No interaction
Dexamethazone	Substrate of CYP3A4 ⁶	No interaction	Increase the level of dexamethasone
Edoxaban	Substrate of CYP3A4 ⁶	No interaction	Increase the level of edoxaban
Hydroxyurea	<ul style="list-style-type: none"> Metabolized by the liver (approximately 50%)⁹ Renal excretion (approximately 50%)⁹ 	No interaction	No interaction
Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP2D6⁶ 	No interaction	Increase the level of ibrutinib
Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP1A2, CYP2C6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19¹⁰ Inhibitor of CYP3A4 (moderate)⁶ 	Increase the level of imatinib	Increase the level of imatinib
Ixazomib	Substrate of Major: CYP3A4 ⁶	No interaction	Increase the level of ixazomib
Lenalidomide	Renal excretion (approximately 90%) ⁶	No interaction	No interaction

Methotrexate	Extensively metabolized by the liver ⁶	No interaction	No interaction
6-Mercaptopurine	Extensively metabolized by the liver ⁶	No interaction	No interaction
Nilotinib	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP2C8 Inhibitor of CYP3A4 (moderate), CYP2C8, CYP2D6⁶ 	Increase the level of nilotinib	Increase the level of nilotinib
Paracetamol	Extensively metabolized by the liver (via CYP 5-10%) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> AUC increase of about 15%^{11,12} Maximum dose of paracetamol = 3 g/day^{11,12} 	No interaction
Pomalidomide	Substrate of Major: CYP1A2, CYP3A4 Minor: CYP2C19, CYP2D6 ⁶	No interaction	Increase the level of pomalidomide
Ponatinib	Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP2C8, CYP2D6, CYP3A5 ⁶	Increase the level of ponatinib	Increase the level of ponatinib
Prednisolone	Substrate of Minor: CYP3A ¹³	No interaction	Increase the level of prednisolone
Rivaroxaban	Substrate of Major: CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2 ⁶	No interaction	Increase the level of rivaroxaban
Ruxolitinib	Substrate of Major: CYP3A4 Minor: CYP2C9 ⁶	No interaction	Increase the level of ruxolitinib
Thalidomide	Renal excretion (approximately 91.9%) ⁶	No interaction	No interaction
Venetoclax	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major: CYP3A Inhibitor of CYP2C8 (weak), CYP2C9 (weak)⁶ 	No interaction	Increase the level of venetoclax
Warfarin	<ul style="list-style-type: none"> Substrate of Major : CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 Minor : CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18⁶ 	Increase the level of warfarin ¹⁴	Increase the level of warfarin ¹⁵

References

- Du Y, Chen X. Favipiravir: pharmacokinetic and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):242-7.
- Jarukamjorn K, Don-in K, Makejaruskul C, Laha T, Daodee S, Pearaksa P, et al. Impact of Andrographis paniculata crude extract on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes. J Ethnopharmacol. 2006;105(3):464-7.
- Chien C, Wu Y, Lee W, Lin L, Tsai T. Herb-drug interaction of Andrographis paniculata extract and andrographolide on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Chem Biol Interact. 2010;184(3):458-65.
- Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, et al. In vitro determination of the effect of Andrographis paniculata extracts and andrographolide on human hepatic cytochrome P450 activities. J Nat Med. 2011;65(3-4):440-7.
- Eliquis [package insert]. New Jersey: Pfizer Inc; 2012
- McEvoy GK, editor. AHFS drug information. American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 2011.
- Blech S, Ebner T, Schwelling EL, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos. 2008;36(2):386-99.

8. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH: Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Aug;49(8):493-507. doi: 10.2165/11531280-000000000-00000. [Article]
9. Yahouédéhou, S. C. M. A., Adorno, E. V., da Guarda, C. C., Ndid, U. S., Carvalho, S. P., Santiago, R. P., Gonçalves, M. de S. Hydroxyurea in the management of sickle cell disease: pharmacogenomics and enzymatic metabolism. *The Pharmacogenomics Journal.* 2018
10. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet.* P2005;44(9):879-94.
11. Venisse N. Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 Oct;34(5):528-529
12. Zhao Y, Harmatz, JS, Epstein CR, Nakagawa, Y., Kurosaki C, Nakamura T, Greenblatt, DJ. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *British Journal of Clinical Pharmacology,* 2015;80(5), 1076–85.
13. Schijvens AM, Heine R, Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(3):389–403.
14. Sekimoto M, Imai T, Hidaka S, Chiba N, Sakurai A, Hata M, et al. Elevated INR in a COVID-19 patient after concomitant administration of favipiravir and warfarin: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2021;00:1–4.
15. Zhang, X., Zhang, X., Wang, X., & Zhao, M. Influence of andrographolide on the pharmacokinetics of warfarin in rats. *Pharmaceutical Biology.*2018;56(1), 351–6.