

การฟื้นฟูปอดในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19

อารีรัตน์ สุพุทธธาดา*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

* Corresponding Author: prof.areerat@gmail.com; areerat.su@chula.ac.th

ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์

ข้อมูลบทความ

บทคัดย่อ

ประวัติบทความ :

รับเพื่อพิจารณา : 17 กันยายน 2564

แก้ไข : 24 พฤศจิกายน 2564

ตอบรับ : 29 พฤศจิกายน 2564

DOI : 10.14456/kmuttrd.2021.11

คำสำคัญ :

Long COVID / Long-haul COVID-19

/ กลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 /

การฟื้นฟูปอดด้วยตนเอง /

การแพทย์ทางไกล

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 หรือ โควิด-19 ที่ทำให้เกิดโรคโควิด-19 ส่วนใหญ่ มักตรวจไม่พบเชื้อภายในเวลาไม่กี่สัปดาห์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนและร่างกาย แข็งแรงมาก่อน แต่ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคนี้ อาจพบอวัยวะหลายระบบถูกทำลายในช่วง ระยะเฉียบพลันของการติดเชื้อ เรียกภาวะนี้ว่า “long COVID” หรือ “post-COVID-19 syndrome” หรือ “long-haul COVID-19” คือ กลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 บทความ นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ได้เข้าใจวิธีการที่จะแนะนำให้ผู้ป่วยฟื้นฟูปอดด้วยตัวเอง บทความนี้จะกล่าวโดยสังเขปเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของผลจาก SARS-CoV-2 ต่อระบบ ทางเดินหายใจ เลสส์วิทยาของยาซึ่งมีการใช้ในต่างประเทศในผู้ป่วยระยะติดเชื้อเฉียบพลัน ได้แก่ ยาลดพองในปอดและยากลุ่มละลายเสมหะ เช่น N-acetylcysteine (NAC) การรักษาฟื้นฟูปอดที่สำคัญคือการฟื้นฟูปอดด้วยตัวเองร่วมกับการแพทย์ทางไกลเพื่อ ลดความแออัดที่โรงพยาบาล และแนะนำการใช้วิตามินและสารอาหารที่มีปริมาณและ สัดส่วนเหมาะสม ได้แก่ วิตามินดี วิตามินซี วิตามินอี สังกะสี ซีลีเนียม และกรดไขมัน โอเมก้า 3 เพื่อช่วยในการเพิ่มศักยภาพของการฟื้นฟูปอด การแพทย์ทางไกลจะช่วยให้ การตรวจสอบว่าการประเมินตนเองและการฟื้นฟูปอดด้วยตนเองถูกต้องหรือไม่ และ หากพบความผิดปกติต้องรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล สุขภาพปอดดีเป็นส่วนสำคัญ มากที่จะช่วยให้สุขภาพของร่างกายโดยรวมดีขึ้น

Pulmonary Rehabilitation in Patients with Post-COVID-19 Syndrome

Areerat Suputtitada*

Chulalongkorn University, Phayathai Road, Wangmai, Pathumwan, Bangkok 10330

* Corresponding Author: prof.areerat@gmail.com; areerat.su@chula.ac.th

Professor and Medical Doctor, Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine.

Article Info

Article History:

Received: September 17, 2021

Revised: November 24, 2021

Accepted: November 29, 2021

DOI : 10.14456/kmuttrd.2021.11

Keywords:

Long COVID / Long-haul

COVID-19 / Post-COVID-19

Syndrome / Self-pulmonary

Rehabilitation / Telemedicine

Abstract

The vast majority of patients infected with SARS-CoV-2 or a coronavirus that causes COVID-19 disease, especially those who have already been immunized and are in good health, have no SARS-CoV-2 virus detected within a few weeks. Those survived from the sickness may suffer from numerous organ damages during the acute period of illness. This disorder is known as "long COVID" "post-COVID-19 syndrome" or "long-haul COVID-19" which is a collection of symptoms that occur after COVID-19. This review article seeks to advise about self-pulmonary rehabilitation for survivors. The article briefly explains the pathophysiology of SAR-CoV-2 effects on the respiratory system, the pharmacology of medications used in patients with acute infections in other countries for pulmonary fibrosis and expectorants as N-acetylcysteine (NAC). Crucial pulmonary rehabilitation consists of self-pulmonary rehabilitation combined with telemedicine to reduce hospital congestion. In addition, a proper recommendation of vitamins and nutrients, including vitamin D, vitamin C, vitamin E, zinc, selenium, and omega-3 fatty acids, plays an important role in the outcome of pulmonary rehabilitation. Telerehabilitation would assist in the verification of self-assessment and self-pulmonary rehabilitation. The patients must go to hospital to have a body checkup when abnormal symptoms are detected. Lung health is crucial towards bettering overall health.

1. บทนำ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) ที่รอดชีวิต อาจพบอวัยวะหลายระบบถูกทำลายในช่วงระยะเฉียบพลันของการติดเชื้อ ทำให้เกิดความผิดปกติในหลายอวัยวะ ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า “long COVID” หรือ “post-COVID-19 syndrome” หรือ “long-haul COVID-19” คือกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 [1-15] พบว่า อาการหายใจลำบาก ความเหนื่อยล้า และความบกพร่องทางสติปัญญา มักเรียกกันว่า “หมอกในสมอง (brain fog)” เป็นอาการหลังโรคโควิด-19 ที่พบบ่อยที่สุด [1-14] มีการทบทวนเชิงระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของผลกระทบระยะยาวของโรคโควิด-19 พบว่า คนไข้อยู่ละ 80 มีอาการอย่างน้อย 1 อาการ ในระยะ 6 เดือนแรกหลังจากที่ออกจากโรงพยาบาล อาการที่พบบ่อยก็คือ อาการอ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีความกังวลและจิตใจหดหู่ [15] ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) พบลักษณะพังผืดและลายเส้นในเนื้อปอดที่ผิดปกติ เพศหญิงมีอาการมากกว่าเพศชาย คนไข้ที่มีอาการรุนแรงในระยะเริ่มแรกมีความผิดปกติมากกว่า [4] จากงานวิจัยแสดงผล CT scan ในคนไข้ 6 เดือนหลังติดเชื้อโควิด 114 ราย พบลักษณะความผิดปกติของปอด ดังนี้ พังผืดในปอด 40 ราย (ร้อยละ 35) จุดฝ้าในปอดและการหนาตัวของเส้นใยภายในปอด 31 ราย (ร้อยละ 27) ความผิดปกติในปอดหายไปหมด 43 ราย (ร้อยละ 37.7) [5]

โรคไข้หวัดใหญ่และโรคโควิด-19 เกิดจากการติดเชื้อไวรัสต่างชนิดกัน แต่สามารถติดต่อระหว่างคนสู่คนผ่านทางสัมผัส ละอองฝอยของระบบทางเดินหายใจได้ สำหรับโรคโควิด-19 ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ และมีอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนหรือเกิดภาวะปอดอักเสบซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ในช่วงการระบาดของโรคโควิด-19 มีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อโรคทั้ง 2 ชนิดร่วมกันได้ ซึ่งอาจส่งผลให้มีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น ในการแยกโรคจำเป็นต้องใช้วิธีการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 เพื่อยืนยันโควิด-19 ทางห้องปฏิบัติการเท่านั้น [16]

จากการทบทวนวรรณกรรมในบทความปริทัศน์นี้คาดหวังว่า จะให้ความรู้ความเข้าใจเพื่อให้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตได้ตระหนัก และสามารถฟื้นฟูปอดด้วยตนเองในกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเมื่อประเมินตนเองแล้วพบความผิดปกติในระดับที่อันตราย เพื่อให้ผู้ป่วยมีสุขภาพที่

แข็งแรง มีระดับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ผลของ SARS-CoV-2 ต่อระบบทางเดินหายใจและกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19

SARS-CoV-2 เป็นไวรัสที่มีชั้นไขมันหุ้มล้อมรอบ หรือมีเปลือกหุ้มแกนกลางอีกชั้นหนึ่ง เรียกว่า ไวรัสมีเปลือกหุ้ม (enveloped virus) ที่เปลือกหุ้มของไวรัสโคโรนา SARS-CoV-2 มีปุ่มยื่นออกมาจากชั้นเปลือก เรียกว่า สไปก์ (spike) ซึ่งมีความสำคัญในการใช้เกาะกับตัวจับ (receptor) บนผิวเซลล์และติดเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ดี เนื่องจากไวรัสโคโรนา SARS-CoV-2 มีเปลือกหุ้มด้วยไขมัน จึงไม่มีความทนทานต่อสภาพแวดล้อม จึงถูกทำลายด้วยความร้อน แสงแดด และยังถูกทำลายด้วยสารละลายไขมัน เช่น แอลกอฮอล์ สบู่ ได้ง่าย [16]

เมื่อร่างกายติดเชื้อ SARS-CoV-2 ไวรัสแพร่พันธุ์โดยสร้างไวรัสตัวใหม่จำนวนมาก ส่วนของสไปก์เอสไกลโคโปรตีน (spike (S) glycoprotein) ของ SARS - CoV-2 มีสองหน่วยย่อย (subunits) คือ S1 และ S2 โดยหน่วยย่อย S1 ประกอบด้วย 2 โดเมน (domains) คือ S และ S' กระบวนการคือ S1 จับกับโปรตีน angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) บนผิวของเซลล์มนุษย์ และทำให้ไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์มนุษย์ได้ โดยบริเวณของโปรตีนตรงส่วนหนามที่ทำหน้าที่จับกับโปรตีน ACE2 เรียกว่า receptor-binding domain (RBD) ซึ่งประกอบไปด้วยกรดแอมิโน 6 ชนิดที่มีความสำคัญในการกำหนดความจำเพาะในการจับกันระหว่าง SARS-CoV-2 กับเซลล์ของมนุษย์ ส่วน S2 จะเป็นตัวช่วยให้เกิดการหลอมรวมเปลือกหุ้มไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วปล่อย RNA genome ของไวรัสเข้าไปในเซลล์ เมื่อไวรัสเข้าเซลล์ได้แล้วจะเริ่มกระบวนการเพิ่มจำนวนไวรัส โดย RNA genome ของไวรัสจะเข้าสู่ cytoplasm ของเซลล์ แล้วสั่งให้เซลล์สร้างโปรตีนเป็นเปลือกหุ้มของไวรัส จากนั้น RNA genome ก็จะทำเอง (replication) องค์กรประกอบของเซลล์ (organelles) คือ endoplasmic reticulum และ nucleocapsid จะทำหน้าที่รวมกับ RNA genome ของเชื้อ SARS-CoV-2 กับโปรตีนที่มีเปลือกหุ้ม แล้วหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ จากนั้นจึงปล่อยให้เชื้อ SARS-CoV-2 ออกจากเซลล์ถึงแม้ว่า ACE2 เป็นช่องทางเข้าเซลล์ แต่หน้าที่พื้นฐานของ ACE2 นั้นมีความสำคัญต่อการสร้างฮอร์โมน angiotensin ฮอร์โมนนี้มีหน้าที่ควบคุมการหดตัวของหลอดเลือดและความดันโลหิต ACE2 เป็นโปรตีน type 1 membrane พบได้ที่ปอด หัวใจ ไต

และลำไส้เล็ก จึงทำให้ผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 มีความผิดปกติที่อวัยวะเหล่านี้ที่มี ACE2 รับเข้าเซลล์ด้วย [1, 3, 6, 15]

ไซโตไคน์เป็นสารที่สร้างและหลั่งโดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดการอักเสบเป็นปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างหนึ่งของร่างกายในการต่อสู้กับเชื้อ SARS-CoV-2 ตัวอย่างของไซโตไคน์ เช่น อินเตอร์เฟียรอน-แกมมา (interferon-gamma หรือ IFN- γ) อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1 หรือ IL-1) อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6 หรือ IL-6) tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เชื้อ SARS-CoV-2 ใช้เวลาในการฟักตัวนานก่อนที่จะเกิดอาการป่วย จึงทำให้มีการแพร่เชื้อได้ง่ายทั่วโลก เนื่องจากผู้ติดเชื้อไม่มีอาการขณะแพร่เชื้อ และเมื่อมีอาการก็มีน้อย ๆ เหมือนไข้หวัดใหญ่ สภาพร่างกายและอายุของผู้ป่วยที่ติดเชื่อนั้นมีผลให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเชื้อ SARS-CoV-2 แตกต่างกัน เมื่อติดเชื้อ 2-3 สัปดาห์อาจมีแค่อาการไอ ซึ่งเกิดจากความพยายามของร่างกายที่สกัดกั้นไม่ให้เชื้อ SARS-CoV-2 ลงสู่ปอด เมื่อระบบภูมิคุ้มกันจัดการกับเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ อาการไอก็หายไปและหายจากโรคได้เอง ซึ่งผู้ป่วยที่มีอายุมาก หรือมีโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน และโรคอื่น ๆ เชื้อ SARS-CoV-2 อาจลงสู่ปอดได้ง่าย พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีการหลั่งไซโตไคน์กลุ่มที่ส่งผลให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ (pro-inflammatory cytokines) ไซโตไคน์เพิ่มขึ้นในระดับที่สูง ภาวะเช่นนี้เรียกว่า พายุไซโตไคน์ (cytokine storm) ไซโตไคน์กลุ่มที่ส่งผลให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ หมายถึง ไซโตไคน์ที่ไม่หลั่งในภาวะปกติแต่จะหลั่งออกมาในภาวะที่มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น จากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งไซโตไคน์ส่วนใหญ่ที่หลั่งออกมาจะอยู่ในกลุ่มของอินเตอร์ลิวคิน (interleukins: ILs), ปัจจัยการเน่าตายของเนื้องอก (tumor necrosis factor :TNF) และอินเตอร์เฟอรอน (Interferons: IFNs) เป็นผลดีต่อการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อโรค หากหลั่งออกมาในปริมาณที่ไม่มากทำให้เกิดการกระตุ้นของเม็ดเลือดขาว การชักนำให้เกิดภูมิคุ้มกันทาน และ กระตุ้นทีเซลล์ (T cells) เพื่อทำลายเชื้อโรคที่เข้าสู่ร่างกาย ในทางกลับกัน หากมีไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเหล่านั้นมากเกินไปในร่างกายอาจเกิดอันตราย คือเกิดพายุไซโตไคน์ [1-18]

ถุงลมในปอดมีเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันจำนวนมาก เช่น เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และมาโครฟาจ (macrophage) รวมถึงสารหลั่งไซโตไคน์ คีโมไคน์ (chemokines) และ

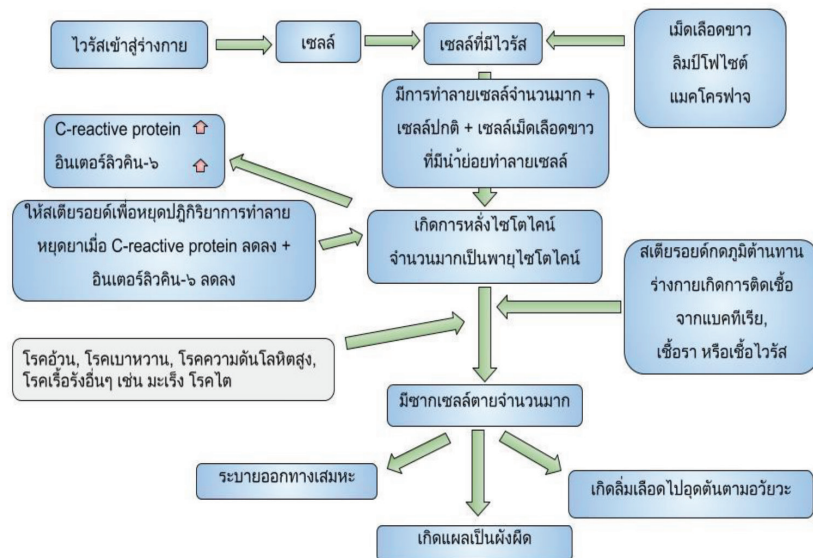
ตัวแปรอื่น ๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทดักจับและทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้าไปกับอากาศที่เราหายใจ การต่อต้านเชื้ออย่างรุนแรงของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและปอดอักเสบ (pneumonia) จะเกิดภาวะน้ำท่วมปอดและนำไปสู่กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome: ARDS) และเสียชีวิตเพราะขาดออกซิเจนในที่สุด เชื้อ SARS-CoV-2 เมื่อเข้าสู่เซลล์มนุษย์แล้วไม่ได้ทำลายเซลล์โดยตรง แต่เป็นระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเองที่ทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อของตนเอง [1-19]

ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง มีอาการไอแห้งหรือเจ็บคอ [1-16] บางรายมีปอดบวม ปอดติดเชื้อ ถุงลมอักเสบ แพทย์สามารถเห็นสัญญาณของการอักเสบของระบบทางเดินหายใจจากการเอกซเรย์หรือตรวจ CT scan ของทรวงอกจะเห็นสิ่งที่เรียกว่า "ความทึบของกระจกพื้น (ground-glass opacity)" เพราะดูเสมือนกระจกฝ้าที่ประคูดห้องอาบน้ำ [4-7,15] ประมาณร้อยละ 15 มีอาการรุนแรง โดยมีการติดเชื้อที่ปอดทั้งสองข้าง เรียกว่า ปอดบวม ในปอดเต็มไปด้วยของเหลวและเศษซากเนื้อปอดที่ตาย ถุงลมก็เต็มไปด้วยเมือกของเหลว และเซลล์อื่น ๆ ที่เกิดจากพายุไซโตไคน์ต่อสู้กับการติดเชื้อ ซึ่งจะทำให้การแลกเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์กับออกซิเจนที่ถุงลมยากขึ้น จึงมีปัญหาในการหายใจ แน่นหน้าอก หรือรู้สึกหายใจไม่ออก อาจหายใจเร็วขึ้น CT scan ของทรวงอกพบจุดทึบแสงในปอดที่เป็นฝ้าขาวเริ่มเชื่อมต่อกัน ทำให้ผู้ป่วยหายใจลำบาก หายใจเร็วผิดปกติ และมีอาการหอบเหนื่อยโดยมีเหตุมาจากของเหลวในหลอดเลือดปอดรั่วไหลเข้าไปในถุงลมปอดแทนที่อากาศ ปอดจึงทำงานแลกเปลี่ยนออกซิเจนกับอากาศได้น้อยลงหรือไม่ได้เลย ส่งผลให้ร่างกายและอวัยวะต่าง ๆ เกิดภาวะขาดออกซิเจน จึงเป็นโรคปอดอักเสบรุนแรงหรือกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ในต่างประเทศใช้สเตียรอยด์และยาต้านไวรัสในการรักษา [1-18] มีนักวิจัยหลายท่านเสนอการนำยาลดพังผืดมาใช้ในกลุ่มคนไข้ที่อาการมากในช่วงนี้ และนำยาละลายเสมหะมาใช้ลดเมือก และของเหลวที่สร้างขึ้น [1, 4-9]

เนื่องจาก ACE2 พบได้ในเนื้อเยื่อในอวัยวะต่าง ๆ ทั้งร่างกายรวมทั้งปอด หัวใจ ตับ ไต และทางเดินอาหาร การศึกษาในต่างประเทศ [1-15] พบว่า คนไข้กลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 มีการทำลายของอวัยวะหลายระบบในร่างกายตั้งแต่ระบบหัวใจและ

หลอดเลือด พบกล้ามเนื้อหัวใจมีการอักเสบ มีอาการใจสั่นหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือสูง เซลล์เยื่อหลอดเลือดผิดปกติ หลอดเลือดอักเสบ พบ D-dimer สูงและเกล็ดเลือด(platelet) ต่ำยาวนาน แสดงว่า มีภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ในอวัยวะที่สำคัญหลายระบบได้ ก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงถึงแก่ชีวิตได้กรณีที่มีการแข็งตัวของเม็ดเลือดเกิดขึ้นในหลอดเลือด เนื่องจากก้อนของเม็ดเลือดที่แข็งตัวถูกกระแสการไหลของเลือดนำไปสู่หลอดเลือดต่าง ๆ ได้ทั่วร่างกาย เข้าไปอุดตันหลอดเลือดขนาดเล็ก เข้า

ขัดขวางการไหลของเลือดที่หล่อเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอัมพาตหรือหัวใจวายเฉียบพลัน หรือบางกรณีก้อนเม็ดเลือดที่แข็งตัวเกิดขึ้นในบริเวณหลอดเลือดดำใหญ่ตามแขน ขา ทำให้แขน ขาบวม เหตุจากเลือดมาที่เลี้ยงได้น้อยลง ก้อนเม็ดเลือดที่แข็งตัวถูกกระแสเลือดพัดพามาอุดตัน หลอดเลือดในปอด ส่งผลกระทบต่อระบบการหายใจ [1-18] เพื่อความเข้าใจผลของ SARS-CoV-2 ต่อระบบทางเดินหายใจ และการเกิดกลุ่มอาการหลังโรคโควิดได้สรุป ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผลของ SARS-CoV-2 ต่อระบบทางเดินหายใจและการเกิดภาวะกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19

ในต่างประเทศในระยะติดเชื้อมีอยู่โรงพยาบาล มีการนำยามาป้องกันภาวะปอดมีพังผืด ยาที่ใช้กันในภาวะปอดมีพังผืดจากสาเหตุโรคอื่น เช่น pirfenidone, nintedanib ยากลุ่มละลายเสมหะ เช่น N-acetylcysteine (NAC) ซึ่งมีหลักฐานทางการแพทย์ยืนยันว่า ช่วยลดการเกิดพังผืดในปอดได้ [20-41] แต่ต้องพึงระวังผลข้างเคียงหากใช้ยาเป็นเวลานานหรือใช้ขนาดยาสูง ได้มีการนำยามาเหล่านี้มาใช้ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 หากนำมาใช้ในประเทศไทย ควรศึกษาวิจัยหาขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถลดการสร้างพังผืดในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน แต่ไม่มีผลทำลายตับไตหรืออวัยวะต่าง ๆ เพื่อลดปัญหาของปอดในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19

ยา pirfenidone [20-26] กลไกการออกฤทธิ์ของยาชนิดนี้ คาดว่าสามารถลดผลกระทบต่อพายุไซโตไคน์รวมถึงลดการหลั่ง transforming growth factor (TGF-1) connective tissue growth factor (CTGF) platelet-derived growth factors (PDGF) และ tumor necrosis factor (TNFs) นอกจากนี้ pirfenidone ยังช่วยเก็บสารตกค้างของ reactive oxygen species (ROS) และในที่สุดก็ยับยั้งการสังเคราะห์ตัวรับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ซึ่งเป็นตัวรับเชื้อโควิด-19 ดังนั้น pirfenidone จึงมีฤทธิ์ต้าน apoptotic และต้านการสร้างพังผืดในเนื้อปอด

ยา nintedanib [27-30] เป็นตัวยับยั้งไทโรซีนไคเนสที่มุ่งเป้าไปที่ตัวรับเฉพาะเจาะจง เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) platelet-derived growth factors (PDGFs) และ fibroblast growth factor (FGF) ยา nintedanib มีประโยชน์ในผู้ติดเชื้อโควิด-19 พบความเข้มข้นของ VEGF, PDGF และ FGF ในพลาสมาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังยับยั้งการสังเคราะห์ IL-1 และ IL-6 ซึ่งเป็นไซโตไคน์สองตัวที่มีบทบาทสำคัญในพายุไซโตไคน์ของโควิด-19

ยา N-acetylcysteine (NAC) [30-41] มีฤทธิ์ละลายเสมหะ ราคาไม่แพง และมีความเป็นพิษต่ำมาก ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาไทยเป็นเวลาหลายปีในการรักษาไข้หวัดใหญ่ อาจยับยั้งการจำลองแบบ SARS-CoV-2 และอาจช่วยลดผลตามมาจากใช้อย่างทันที่ ประโยชน์ในการรักษาที่เป็นไปได้ของ NAC ได้แก่ การกำจัด ROS ภายนอกเซลล์ การเติมกลูตาไธโอนภายในเซลล์ ขจัดพายุไซโตไคน์และเพิ่มการผลิต T cell ซึ่งช่วยลดการอักเสบและการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ การให้ยา NAC ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่น ๆ อาจลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การใช้เครื่องช่วยหายใจ และลดการเสียชีวิตได้อย่างมาก หากได้รับเชื้อ SARS-CoV-2 มาแล้วมีไข้ มีไอ ให้ NAC เป็นรูปยาปรับประทาน 600 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา ถ้าเริ่มมีหายใจหอบเหนื่อยก็ให้เป็นรูปยาปรับประทาน 1200 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา หรืออาจจะเป็นรูปยาสูดดม ถ้ามีภาวะหายใจล้มเหลวแล้วก็ต้องให้เป็นรูปยาฉีด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ถ้ามีอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวให้เป็นรูปยาฉีด 150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม น่าจะมีการจัดทำงานวิจัยมากขึ้นเพื่อที่จะเอามาช่วยคนไข้ เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในคนไทย

คนไข้กลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 มีอาการด้านระบบหายใจคือ เหนื่อยง่าย ไอบ่อย การทำงานของปอดผิดปกติ มีพังผืดที่ปอด (lung fibrosis) ด้านระบบประสาทมีการรับรู้บกพร่อง (cognitive dysfunction) นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ กังวลใจ การได้กลิ่นที่ผิดปกติ การรับรู้ที่ผิดปกติ ด้านระบบทางเดินปัสสาวะ พบการขับของเสียที่ไตผิดปกติ ไตวาย ด้านระบบทางเดินอาหารพบการทำลายเยื่อทางเดินอาหารจนบวม มีเนื้อตายและมีการป้องกัน ด้านระบบต่อมไร้ท่อ พบน้ำตาลในเลือดสูง การทำงานของตับอ่อนผิดปกติ และเป็นเบาหวานอุบัติใหม่ ด้านผิวหนัง พบขนร่วง ผมร่วง เมื่อผู้ป่วยมีอาการต่าง ๆ ดังกล่าวของกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 จำเป็นต้องวินิจฉัยว่า

ติดเชื้อใหม่ หรือเป็นภาวะกลุ่มอาการหลังโรคโควิด โดยตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 ว่ามีหรือไม่มี [1-15, 19]

พังผืดในปอด (Lung fibrosis)

การเกิดพังผืดในปอดที่เกิดจาก SARS-CoV-2 มีปัจจัยส่งเสริมได้แก่ ด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่ ฝุ่นพิษ การติดเชื้อไวรัส ปัจจัยของจุลินทรีย์ พันธุกรรม และการแสดงออกของยีนนอกเหนือจากพันธุกรรม (epigenetic) เช่น hypomethylation, telomerase, m-RNA สามารถทำลายเยื่อผิวของถุงลม การบาดเจ็บที่ปอดส่งเสริมการงอกและกระตุ้นเซลล์เยื่อผิวชนิดที่ 2 (type 2 alveolar epithelial cells : AEC2) เพื่อให้ครอบคลุมพื้นผิวของถุงลมที่สัมผัสและกระตุ้นเมทริกซ์ชั่วคราว (provisional matrix) ในกระบวนการซ่อมแซมปกติ เมทริกซ์ชั่วคราวจะค่อย ๆ กระจายตัว และปอดจะฟื้นฟูโครงสร้างและการทำงานตามปกติ เซลล์เยื่อผิวชนิดที่ 1 (Type 1 alveolar epithelial cells : AEC1) คิดเป็นร้อยละ 90 ของพื้นผิวถุง เมื่อ AEC1 ได้รับบาดเจ็บ AEC2 จะเกิดการตายแบบ apoptosis และแปลงตัวเป็น AEC1 เพื่อสร้างเยื่อผิวขึ้นใหม่ อย่างไรก็ตาม เมื่อการบาดเจ็บเป็นวงกว้าง AEC2 ไม่สามารถสร้างเยื่อผิวขึ้นใหม่ได้อย่างเพียงพอ ส่งผลให้เกิดการซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ผิดปกติตามมาด้วยการกระตุ้นไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) การสะสมของคอลลาเจน (collagen) การสะสมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) [1-18]

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม จุลินทรีย์ พันธุกรรม และ epigenetic สามารถทำลายเยื่อผิวของถุงลม กระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บที่เยื่อผิวปอด และทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างโปรไฟโบรติก (profibrotic) เช่น transforming growth factor- β (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1 :IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และสารต้านพังผืด (antifibrotic) เช่น keratinocyte growth factor, hepatocyte growth factor, ไบโอฟอลิเมอร์นอกเซลล์ (extracellular biopolymers) ตัวกลาง (mediators) ซึ่งรบกวนการงอกใหม่ของเยื่อผิวปอด ไซโตไคน์ และปัจจัยการเจริญเติบโตบางชนิดของถุงลมที่ผลิตโดยมาโครฟาจ (macrophage) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ ร่างกายใช้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดจากหลอดลม (bronchiolar stem cells) ซึ่งกระตุ้นโดย epi-

dermal growth factor (EGF) และ transforming growth factor – alpha (TGF- α) เพื่อชดเชยเยื่อบุผิวที่เสียหาย การย้ายถิ่นและการเพิ่มจำนวนของเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไม่บุบสลาย ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดฝอยในปอด ซึ่ง vascular endothelial growth factor (VEGF) และ fibroblast growth factor (FGF) มีบทบาทสำคัญ กล่าวคือ ไฟโบรบลาสต์และไมโอไฟโบรบลาสต์เป็นเซลล์ที่สำคัญในการเกิดพังผืดในปอดที่ไม่ทราบสาเหตุ ในสภาพแวดล้อมทางชีวเคมีที่ผิดปกติซึ่งผลิตโดยเซลล์เยื่อบุผิวและเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้น ไฟโบรบลาสต์และไมโอไฟโบรบลาสต์ถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวนไฟโบรบลาสต์ในถุงลม เพิ่มเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix :ECM) คอลลาเจน และไฟโบรเนกติน FGF, PDGF และ TGF- β กระตุ้นการย้ายไฟโบรบลาสต์ไปยังบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ และไฟโบรบลาสต์ เหล่านี้จะได้รับฟีโนไทป์ของโปรไฟโบรติกที่ทนต่อการตายของเซลล์ EGF, PDGF, TGF- β และ IL-1 เพิ่มจำนวนและไฟโบรบลาสต์กลายเป็นไมโอไฟโบรบลาสต์ที่ขยายกระบวนการไฟโบรติก myofibroblasts หลัง IL-1, IL-6, IL-8 และ monocyte chemo-attractive protein-1 ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อการอักเสบเมทริกซ์นอกเซลล์ที่ผลิตโดยไมโอไฟโบรบลาสต์นั้นไม่เป็นระเบียบมากกว่าของไฟโบรบลาสต์แอกติน (actin) ของกล้ามเนื้อเรียบชนิดแอลฟา (α -Smooth muscle) ช่วยให้เมทริกซ์นอกเซลล์หดตัวอย่างไม่สามารถย้อนกลับได้ สร้างพังผืด การปรับโครงสร้างของพื้นที่ของเส้นใยคอลลาเจน การสะสมของส่วนประกอบของเมทริกซ์นอกเซลล์มากเกินไป เช่น ไฟโบรเนกติน คอลลาเจน และไฮยาลูโรแนนนำไปสู่ผนังถุงหนา ทำให้กระบวนการแลกเปลี่ยนอากาศที่ถุงลม

การฟื้นฟูปอด (Pulmonary rehabilitation)

วิธีการรักษาฟื้นฟูต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ตามอาการ เนื่องจากคนไข้แต่ละคนมีการได้รับเชื้อไวรัสที่แตกต่างกัน มีระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน การตอบสนองของร่างกายที่แตกต่างกัน ดังนั้น จึงต้องมีการประเมินคนไข้และแนะนำการออกกำลังกายที่ถูกต้อง ประเมินระดับความรู้สึกรู้สึกตัว ระดับความสามารถในการออกกำลังกาย และระดับการทำงานของปอด โดยเพิ่มระดับความแรงของการออกกำลังกายที่ละน้อยในแต่ละวัน สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้คนไข้เกิดภาวะกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 คือ มีอาการเริ่มแรกมากกว่า 5 อาการ อาการเริ่มแรกมีความ

รุนแรงมาก เพศหญิง มีการเพิ่มขึ้นของ D-dimer, C reactive protein มีการลดลงของปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ คนไข้ที่เคยมีโรคประจำตัวมาก่อน อายุมาก มีภาวะผิดปกติทางจิต มีการเพิ่มขึ้นของ อินเตอร์ลิวคิน -6, procalcitonin troponin-1, ค่าการทำงานของไต คือ ปริมาณไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen) สูง [1,6-8]

การตรวจประเมินสมรรถภาพของปอดด้วยตนเอง (Self-Pulmonary Function Test)

Pulse oximeter คือ เครื่องมือการวัดความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด หรือเรียกอีกอย่างว่า เครื่องวัดออกซิเจนที่ปลายนิ้ว ดังรูปที่ 2 เป็นอุปกรณ์อีกชนิดหนึ่งที่นิยมใช้มากขึ้น เพราะอาการของโรคโควิด-19 ในผู้ที่ไม่ค่อยแสดงอาการนั้น มีผลกระทบทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ ฉะนั้น เครื่อง Pulse oximeter นี้จะช่วยวัดระดับและสามารถติดตามอาการของผู้ป่วยได้ เมื่อปริมาตรของปอดลดลง ส่งผลให้ในการหายใจเข้าแต่ละครั้งปอดสามารถจุอากาศได้น้อยลง ทำให้มีการแลกเปลี่ยนออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ได้น้อย ปริมาณออกซิเจนในเลือดจึงลดลง เครื่องวัดออกซิเจนปลายนิ้วจะตรวจวัดระดับออกซิเจนได้ โดยการปล่อยคลื่นแสงจากด้านบนที่อยู่บริเวณเล็บผ่านนิ้วลงมาที่ตัวรับแสงที่อยู่อีกด้านบริเวณปลายนิ้วของผู้ใช้เพื่อตรวจวัดเฮโมโกลบินที่จับตัวอยู่กับออกซิเจนในเลือด (oxyhemoglobin) แล้วจึงนำมาคำนวณหาค่าความเข้มข้นของออกซิเจนภายในเลือด ออกเป็นค่าร้อยละ แล้วแสดงผลผ่านหน้าจอของตัวเครื่อง โดยมีค่าการวัดผลดังนี้ ค่าร้อยละ 95 ขึ้นไป แปลว่า ออกซิเจนในเลือดปกติ ค่าร้อยละ 90-94 ให้ระมัดระวังอาการผิดปกติ ส่วนค่าน้อยกว่าร้อยละ 90 แสดงว่ามีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ควรรีบไปพบแพทย์ทันที วิธีการใช้งานเครื่องวัดระดับออกซิเจนปลายนิ้ว ดังนี้ 1 ใส่นิ้วเข้าไปในตัวเครื่องจนสุดและหนีบนิ้วให้สนิทกับตัวเครื่อง จากนั้นกดปุ่มเปิดเครื่อง 2 หายใจเข้าลึก ๆ ฝ่อคลาย เครื่องจะทำการวัดค่าแล้วจะแสดงผลที่ได้บนหน้าจอเครื่อง โดยทั่วไปจะอ่าน 2 ค่า คือ ระดับออกซิเจนในเลือด มีหน่วยเป็นร้อยละ และอัตราการเต้นของหัวใจต่อ 1 นาที ทดสอบประสิทธิภาพของปอด ด้วยการออกกำลังกายเป็นเวลา 3 นาที แนะนำการออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยานอากาศ เป็นเวลา 3 นาที เมื่อครบแล้ว ให้วัดระดับออกซิเจนในเลือดด้วยเครื่องวัดระดับออกซิเจนที่ปลายนิ้วอีกครั้ง

(วิธีการวัดเหมือนข้างต้น) หากวัดแล้วค่าที่ได้ลดลงมากกว่าร้อยละ 3 ให้รีบปรึกษาแพทย์ เพื่อหาสาเหตุความผิดปกติ หรือจะ

เป็นภาวะกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 และให้การรักษาต่อไป ก่อนที่อาการจะรุนแรง [42]



รูปที่ 2 เครื่องมือการวัดความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (pulse oximeter)

แบบประเมินความเหนื่อยตัดแปลงจากสภาวิจัยของอังกฤษ (modified British Medical Research Council Dyspnea Scale: mMRC) เป็นแบบสอบถามที่ประเมินเฉพาะการเสียความสามารถเนื่องจากอาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยเท่านั้น ไม่ได้ประเมินคุณภาพชีวิตในด้านอื่น ๆ ดังนี้

เกรด 0 รู้สึกหายใจหอบเหนื่อยขณะออกกำลังกายอย่างหนักเท่านั้น
เกรด 1 หายใจหอบเมื่อเดินอย่างเร่งรีบบนพื้นราบ หรือเมื่อเดินขึ้นที่สูง

เกรด 2 เดินบนพื้นราบได้ช้ากว่าคนอื่นที่อยู่ในวัยเดียวกัน เพราะหอบเหนื่อย หรือต้องหยุดเพื่อหายใจ เมื่อเดินตามปกติบนพื้นราบ
เกรด 3 ต้องหยุดเพื่อหายใจ หลังจากเดินได้ประมาณ 100 เมตร บนพื้นราบ

เกรด 4 หายใจหอบมากเกินไปที่จะออกจากบ้าน หรือหอบมากขณะแต่งตัว หรือขณะทำกิจวัตรประจำวัน

โดยผู้ป่วยประเมินตัวเอง หากเคยออกกำลังกายระดับเดิมแล้วเหนื่อยมากขึ้นออกกำลังกายไม่ไหว แสดงว่า การทำงานของปอดผิดปกติแล้ว การที่คนไข้เดินหรือทำกิจกรรมไม่ได้จากสาเหตุอื่น เช่น ปวด จะไม่นำมาประเมิน และคนไข้ที่มีอาการเหนื่อยต้องแยกจากโรคหัวใจ ซึ่งจะเหนื่อยเหมือนกัน ให้ดูจากมีประวัติโรคหัวใจมาก่อน และตรวจแน่ชัดเมื่อไปโรงพยาบาลว่าสาเหตุจากปอดหรือหัวใจ [43]

6-minute walk test (6 MWT) [44] นำมาใช้เพื่อประเมินระดับความสามารถในการใช้พลังงานสูงสุด หลังจากพัก 6 นาที ผู้ป่วยจะได้รับคำสั่งให้เดินไปตามทางเดินยาว 50 เมตรให้เร็วที่สุด

เท่าที่จะเป็นไปได้เป็นเวลา 6 นาที สอดนิ้วเข้าเครื่อง oximeter เพื่อบันทึกความอิ่มตัวของออกซิเจนในผิวหนัง (SpO₂) และอัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ก่อนเดินและเมื่อครบ 6 นาที (หรือก่อนหน้านั้น หากผู้ป่วยไม่สามารถเดินต่อไปได้เนื่องจากความเหนื่อยล้า หายใจลำบาก หรือเจ็บหน้าอก หรือหากความอิ่มตัวลดลงต่ำกว่าร้อยละ 80) ระยะทางที่ครอบคลุมจะถูกบันทึกและให้ผู้ป่วยนั่งและพัก 6 นาที ความอิ่มตัวของออกซิเจนที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 จากการตรวจวัดพื้นฐานก่อนเดิน ถือว่ามีความเกี่ยวข้องทางคลินิก ต้องรีบพบแพทย์เพื่อประเมินสมรรถภาพของปอดที่โรงพยาบาลต่อไป

แบบประเมินความรู้สึกเหนื่อยขณะออกกำลังกายที่เรียกว่า Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) [45,46] เป็นการประเมินการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ ปริมาณเหงื่อที่ออก อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเมื่อออกกำลังกาย การออกกำลังกายปานกลางจะอยู่ในช่วง 12-14 คือ ระดับที่ร้องเพลงได้หรือพูดคุยได้ในขณะออกกำลังกาย วิธีนี้จะทำให้ประเมินได้ว่า ออกกำลังกายหนักแค่ไหน หากยังไม่ถึงเกณฑ์ก็สามารถเร่ง หรือหากมากเกินไปก็สามารถลดความแรงของการออกกำลังกายลง ได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของ scale กับอัตราการเต้นของหัวใจพบว่า หากเราประเมินว่า เรากำลังอยู่ในระดับ 12 ก็ให้เอา 10 คูณก็จะได้อัตราการเต้นของหัวใจ 12 x 10 เท่ากับ 120 วิธีการประเมิน Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) แบบมาตรฐานเดิม แบ่งตั้งแต่ 6-20 ระดับ และ Borg scale ที่มีการดัดแปลง Modified Borg scale (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แบบประเมินความรู้สึกเหนื่อยขณะออกกำลังกายที่เรียกว่า Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) [45-46]

Rating of Perceived Exertion (RPE)			
Borg Scale		Modified Borg Scale	
ระดับ 6	ไม่ได้ออกกำลังกาย	ระดับ 0	ไม่ได้ออกกำลังกาย
ระดับ 7	ออกกำลังกายอย่างเบามาก ๆ	ระดับ 1	ออกกำลังกายอย่างเบามาก ๆ
ระดับ 8			
ระดับ 9	ออกกำลังกายอย่างเบา เช่น การเดินตามปกติ	ระดับ 2	ออกกำลังกายอย่างเบา เช่น การเดินตามปกติ
ระดับ 10	ออกกำลังกายอย่างเบา	ระดับ 3	ออกกำลังกายอย่างเบา
ระดับ 11			
ระดับ 12	ออกกำลังกายหนักเล็กน้อย คนยังสามารถออกกำลังกายได้อย่างต่อเนื่อง	ระดับ 4	ออกกำลังกายหนักเล็กน้อย คนยังสามารถออกกำลังกายได้อย่างต่อเนื่อง
ระดับ 13		ระดับ 5	
ระดับ 14	ออกกำลังกายหนัก	ระดับ 6	ออกกำลังกายหนัก
ระดับ 15			
ระดับ 16	ออกกำลังกายหนักมาก คนออกกำลังกายจะเหนื่อย คนที่แข็งแรงจะออกกำลังกายต่อไปได้ แต่คนที่ไม่แข็งแรงจะหยุด	ระดับ 7	ออกกำลังกายหนักมาก คนออกกำลังกายจะเหนื่อย คนที่แข็งแรงจะออกกำลังกายต่อไปได้ แต่คนที่ไม่แข็งแรงจะหยุด
ระดับ 17			
ระดับ 18	ออกกำลังกายหนักมากเกินไป	ระดับ 8	ออกกำลังกายหนักมากเกินไป
ระดับ 19		ระดับ 9	
ระดับ 20		ระดับ 10	

ข้อห้ามและข้อควรระวังของการทดสอบการทำงานของปอดด้วยตนเอง ได้แก่ มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจตายในช่วง 1 เดือน ก่อนทำการประเมิน ซีพจรขณะพักเต้นมากกว่า 120 ครั้ง/นาที ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) มากกว่า 180 มม.ปรอท ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) มากกว่า 100 มม.ปรอท ควรหยุดการตรวจประเมิน เมื่อมีอาการดังนี้เจ็บแน่นหน้าอก เหนื่อยหอบ ขาเป็นตะคริว มึนงง เหน็ดเหนื่อย เหงื่อแตก และหน้าซีด

การตรวจประเมินมีขั้นตอนที่สำคัญ คือ ตรวจในช่วงเวลาเดิมทุกครั้ง นั่งพักอย่างน้อย 10 นาทีก่อนตรวจประเมิน จับซีพจรวัดความดันโลหิต ควรตรวจสอบว่ามีข้อห้ามในการตรวจประเมินหรือไม่ ตรวจสอบความเหมาะสมของเสื้อผ้าและรองเท้า ตรวจวัดความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดด้วยเครื่อง oximeter ก่อน หากค่าที่ได้ต่ำกว่าร้อยละ 95 ไม่ควรให้ทดสอบ ให้ฝึกหายใจจนความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดมากกว่าร้อยละ 95

การฟื้นฟูผู้ป่วยด้วยตนเอง

ผู้ป่วยควรออกกำลังกายเพื่อสุขภาพโดยรวมด้วย หากสุขภาพดีก็ออกกำลังกายได้ทุกอย่างไม่ว่าเป็นแอโรบิก การยกน้ำหนัก (weight lifting) การออกกำลังกายอย่างหนักเป็นช่วง (high intensity interval training) หรือการทำโยคะรวมทั้งการออกกำลังกายเพื่อฟื้นฟูผู้ป่วย ถ้าคนไข้มีไข้ขึ้นก็ออกกำลังกายได้แต่

ว่าต้องออกกำลังกายด้วยปริมาณและความแรงที่น้อยลง แต่ถ้าคนไข้ที่มีความผิดปกติอื่นร่วมด้วย เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการของทางระบบทางเดินอาหารหรือระบบอื่น ๆ ก็ควรต้องหยุดออกกำลังกายก่อน ให้ทำได้แต่โยคะเบา ๆ ที่สำคัญคือ ต้องฟื้นฟูผู้ป่วยเพื่อให้ออกซิเจนไปเลี้ยงทุกอวัยวะได้เต็มที่ [47] (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การออกกำลังกายในผู้ป่วยกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 [47]

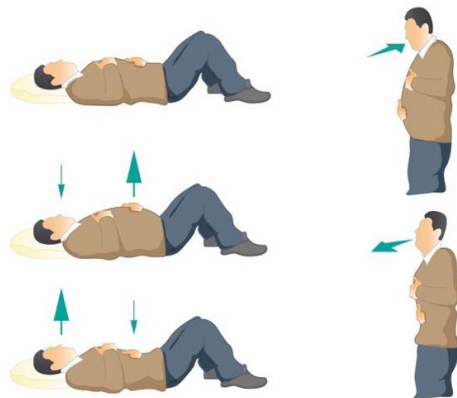
อาการทางคลินิก	ออกกำลังกายแบบแอโรบิก	ออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน	การออกกำลังกายอย่างหนักเป็นช่วง	โยคะ	ฟื้นฟูผู้ป่วย
สุขภาพแข็งแรงหรือไม่มีอาการป่วย	อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (4-5 ครั้งต่อสัปดาห์ จึงเหมาะสม) ความแรงของการออกกำลังกายวัดโดยชีพจรระดับร้อยละ 65- 80 ของชีพจรสูงสุด 20-40 นาทีต่อครั้ง ระดับความเหนื่อย RPE 4-6/10	1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ ยกน้ำหนัก 6-8 ครั้ง ต่อเซต 1-4 เซต พัก 45 วินาที ทำซ้ำ 8-15 ร้อยละ 0- 60 ของ น้ำหนักยกได้ สูงสุด ระดับความเหนื่อย RPE 4-6/10	2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ วิ่งเร็วจนชีพจรเต้น ร้อยละ 90- 95 ของชีพจรสูงสุด พัก 3 นาที ด้วยการเคลื่อนไหวให้ชีพจรเต้นร้อยละ 70 ของชีพจรสูงสุด	2 ครั้งต่อสัปดาห์ครั้งละ 70 นาที	หายใจแบบมีแรงต้าน 100 ครั้งต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์
มีอาการของทางเดินหายใจ	2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ความแรงของการออกกำลังกายวัดโดยชีพจรระดับร้อยละ 50-65 ของชีพจรสูงสุด 15 - 30 นาทีต่อครั้ง ระดับความเหนื่อย RPE 3/10	1 ครั้งต่อสัปดาห์ยกน้ำหนัก 4-6 ครั้งต่อเซต 1-2 เซต พัก 60 วินาที ทำซ้ำ 6-10 ร้อยละ 0- 40 ของ น้ำหนักยกได้ สูงสุด ระดับความเหนื่อย RPE 3/10	1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ วิ่งเร็วจนชีพจรเต้น ร้อยละ 90- 95 ของชีพจรสูงสุด พัก 3 นาที ด้วยการเคลื่อนไหวให้ชีพจรเต้นร้อยละ 70 ของชีพจรสูงสุด	2 ครั้งต่อสัปดาห์ครั้งละ 60 นาที	หายใจแบบมีแรงต้าน 75 ครั้งต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์
อาการของทางเดินหายใจรุนแรง ปอดอักเสบ และหลายอวัยวะมีการอักเสบ และผิดปกติ	ห้ามทำ	ห้ามทำ	ห้ามทำ	2 ครั้งต่อสัปดาห์ครั้งละ 30 นาที	หายใจแบบมีแรงต้าน 50 ครั้งต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์

กล้ามเนื้อของระบบทางเดินหายใจมีบทบาทสำคัญในการหายใจ และตอบสนองต่อสิ่งเร้าเช่นเดียวกับกล้ามเนื้ออื่น ๆ ซึ่งการหดตัวช้า ๆ จะยับยั้งการอักเสบ เช่น การผลิต MCP-1 การเพิ่มและรวมกลุ่มของ macrophage และการผลิต TNF- α การเพิ่มปริมาณการหายใจถือเป็นสิ่งกระตุ้นหลักสำหรับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ และสามารถนำไปสู่การปรับปรุงความแข็งแรงและความอดทนของกล้ามเนื้อ [22-23, 47-58]

กะบังลม (diaphragm) เป็นกล้ามเนื้อหายใจหลัก ในระหว่างการหายใจเข้า กะบังลมหดตัวและเคลื่อนที่ไปในทิศทางที่แรงดันน้อย ซึ่งจะเพิ่มเส้นผ่านศูนย์กลางในแนวตั้งของช่องทรวงอก และทำให้เกิดการขยายตัวของปอด การหายใจแบบใช้กะบังลม (diaphragmatic exercise) ทำให้ผู้ป่วยใช้กะบังลมเป็นหลักในขณะที่ลดการใช้กล้ามเนื้อเสริม การหายใจที่ถือว่าได้ประสิทธิภาพคือ ปอดทุกส่วนต้องขยายตัวได้เต็มที่ ปอดมีสามส่วน คือ ปอดส่วนบน ส่วนกลาง และส่วนล่าง ทุกครั้งที่หายใจปอดจะขยายตัว ปอดล่างเมื่อขยายตัวจะดันกะบังลมให้เลื่อนลง ทำให้ห้องปอดเวลาหายใจเข้า ส่วนปอดส่วนบนและส่วนกลางจะดันให้ชายโครงกางขึ้น จึงเห็นชายโครงกางขึ้นชัดเจน แต่ส่วนใหญ่มักหายใจด้วยการใช้ปอดล่างอย่างเดียว แต่เหตุที่ทำให้ปอด

บนไม่ค่อยขยายอาจเป็นเหตุจากมีภาวะโครงสร้างร่างกายที่ยึดติด เช่น หลังค่อม ไหล่งุ้ม ลักษณะเหล่านี้จะทำให้ข้อต่อกระดูกสันหลังซึ่งเชื่อมกับชายโครงไม่ขยายตัว จึงเป็นเหตุให้อากาศเข้าไปได้น้อยกว่าปกติ ซึ่งอาจจะรู้สึกเหมือนหายใจเร็ว ชัดและสั้น นานวันเข้าก็เป็นปัจจัยที่ทำให้มีปัญหาระบบอื่น ๆ ในร่างกายตามมา หายใจเข้าเอาออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์ ซึ่งออกซิเจนเป็นเสมือนอาหารของเซลล์ เมื่อเซลล์ได้อาหารตามที่ต้องการเซลล์ก็แข็งแรงเสมือนร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรคภัยได้ดี เพราะหน่วยย่อยของร่างกายเล็กสุดก็คือ เซลล์ เมื่อหายใจออกก็เป็นการขับคาร์บอนไดออกไซด์ และเชื้อโรคต่าง ๆ ผ่านท่อทางเดินหายใจ ซึ่งของเสียเหล่านี้มักเกิดจากกระบวนการเมตาบอลิซึม [44-56, 59-60]

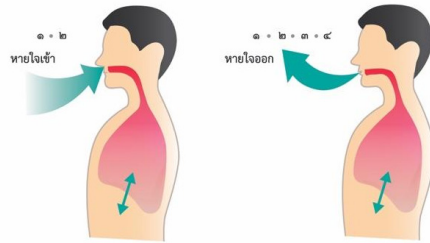
การฝึกหายใจแบบใช้กะบังลม [57] ดังรูปที่ 3 คือ มือข้างหนึ่งวางบนหน้าอก อีกมือหนึ่งวางที่หน้าท้อง หายใจเข้าทางจมูก เพื่อช่วยในการกรองเชื้อโรคและเพิ่มความชื้น โดยหายใจเข้าลึก ๆ ให้เต็มที่จนท้องป่องและหน้าอกขยาย ส่วนตอนท้ายของการหายใจออก ให้คนไข้เกร็งกล้ามเนื้อหน้าท้องจนท้องแฟบและทรวงอกลดการขยายตัว



รูปที่ 3 การหายใจแบบใช้กะบังลม (diaphragmatic exercise) ในท่านอนและทำยืน

การหายใจแบบทอริมฝีปาก (pursed lip exercise) [58] เพื่อช่วยให้ทางเดินหายใจเปิดได้นานขึ้นและลดการทำงานของการทำงานของหัวใจ ยืดเวลาหายใจออกเพื่อชะลออัตราการหายใจ ปรับปรุงรูปแบบการหายใจโดยการย้ายอากาศเก่าออกจากปอดและปล่อยให้อากาศใหม่เข้าสู่ปอด บรรเทาอาการหายใจติดขัด ทำให้เกิด

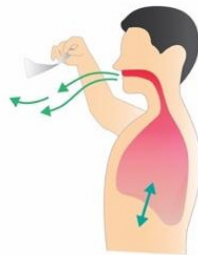
การผ่อนคลายทั่วไป เทคนิคการทำ ดังนี้ ผ่อนคลายกล้ามเนื้อคอและไหล่ หายใจเข้าช้า ๆ ทางจมูก กลั้นลมหายใจ นับ 1-2 แล้วผ่อนหรือทอริมฝีปากของผู้ป่วยราวกับว่า ผู้ป่วยกำลังจะเป่านกหวีดหรือสู่นไหวเบา ๆ ของเปลวเทียน หายใจออกช้า ๆ และเบา ๆ ผ่านริมฝีปากที่ทอไว้ นับ 1-4 ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 การหายใจแบบห่อริมฝีปาก (pursed lip exercise)

การฝึกหายใจแบบเป่าลมกระดาศ การฝึกหายใจแบบเป่าลมออกทางปาก เป็นการหายใจออกที่เกิดแรงดันที่ท่อทางเดินอากาศ ลดการตีบแคบของทางเดินหายใจ ให้ผู้ป่วยหายใจเข้า

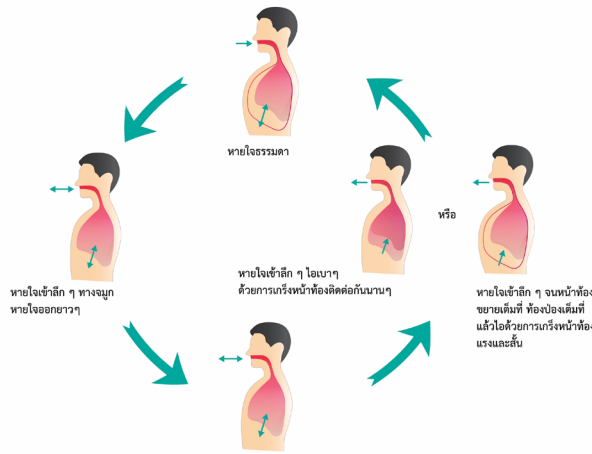
และหายใจออกห่อปาก โดยค่อย ๆ ปลดปล่อยลมหายใจออกช้า ๆ ควบคุมให้กระดาศที่ขลุ่ยปลิวสูงสม่ำเสมอ และนานที่สุด ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 การฝึกหายใจแบบเป่าลมกระดาศ

การไอแบบเทคนิค Huff ที่ช่วยขับเสมหะออกจากปอด [59] โดยการหายใจเข้าและกลั้นไว้ จะทำให้อากาศเข้าไปด้านหลังเมือกและแยกออกจากผนังปอดเพื่อให้ไอออกมาได้ การไอแบบ huff ไม่ได้รุนแรงเท่ากับการไอ แต่ทำให้ปอดทำงานได้ดีขึ้นและเหนื่อยน้อยลง เทคนิคการไอแบบ huff ดังนี้ นั่งตัวตรง หายใจเข้าลึก ๆ ช้า ๆ ให้เต็มปอดประมาณ 3 ใน 4 กลั้นหายใจลึก 3 วินาทีหายใจออกพร้อมกับการไอเบา ๆ ช้า ๆ โดย

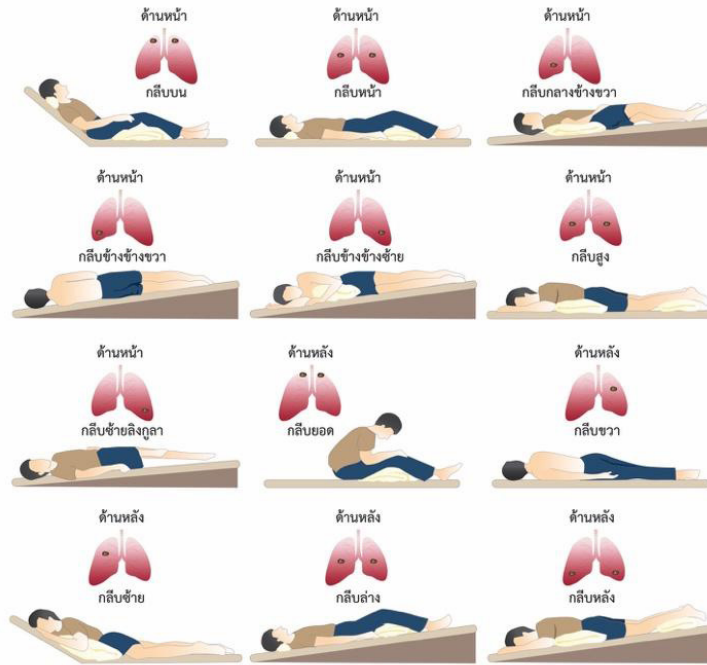
เกร็งหน้าท้องขณะหายใจออกอย่างต่อเนื่องเพื่อเคลื่อนเมือกจากทางเดินหายใจที่เล็กกว่าไปยังทางเดินหายใจที่ใหญ่กว่า ทำซ้ำวิธีนี้อีกสองครั้งแล้วตามด้วยหายใจเข้าลึก ๆ ช้า ๆ ให้เต็มปอดจนท้องป่องแล้วเกร็งหน้าท้องพร้อมกับไอแรงมากและสั้นหนึ่งครั้งเพื่อล้างเมือกออกจากทางเดินหายใจที่ใหญ่ขึ้น ทำวัฏจักรของอาการไอแบบนี้ 5 ครั้ง เป็นส่วนหนึ่งของการทำให้ทางเดินหายใจสะอาด ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 วัฏจักรของอาการหายใจและการไอแบบ Huff ดัดแปลงจาก London North West University Healthcare NHS Trust [59]

สำหรับคนไข้ที่มีระดับออกซิเจนที่หลอดเลือดปลายนิ้วจากการวัดด้วย oximeter น้อยลงควรจะมีก๊วยใจในท่านอนคว่ำ เพื่อที่จะเปิดให้ถุงลมในส่วนของกลีบปอดที่อยู่ทางด้านหลังได้ขยายตัว การที่นอนนานจะทำให้ถุงลมทางด้านหลังแฟบ แนะนำว่าควร

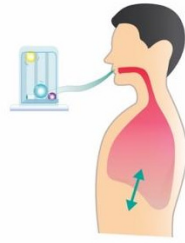
จะออกกำลังกายโดยเปลี่ยนท่าไปเรื่อย ๆ นอนหัวสูงนอนหัวต่ำ นอนคว่ำ นอนตะแคง มีการขยายตัวของปอดในแต่ละกลีบแตกต่างกันไปแล้วแต่ตำแหน่งของกลีบปอด ดังรูปที่ 7 [44-56, 59-60]



รูปที่ 7 การจัดทำในการฝึกหายใจและระบายเสมหะเพื่อให้ถุงลมในแต่ละกลีบมีการขยายตัว
ดัดแปลงจาก Vasileva [60]

Incentive spirometer (IS) [53] เป็นอีกวิธีที่ช่วยกระตุ้นให้ผู้ป่วยได้ออกกำลังกายกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ ซึ่งมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 การใช้อุปกรณ์นี้ทำให้ผู้ป่วย มีเป้าหมายในการออกกำลังกาย ผู้ป่วยสามารถวัดความก้าวหน้าในการออกกำลังกายได้ด้วยตนเอง เป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยหายใจเข้าลึก ๆ และสร้างแรงดันปอดสูงสุดเป็นเวลานาน โดยมีเป้าหมายในการเปิดและทำให้ส่วนของปอดที่มีพังผืดหรือแฟบลงมีเสถียรภาพ เป็นการออกกำลังกายแบบต้านทานความชื้นต่ำและลดความเสี่ยงของความเมื่อยล้าของกล้ามเนื้อกระบังลม โดยบริหารได้ทุก ๆ ชั่วโมง อุปกรณ์

ที่ใช้บ่อยคือ Tri-ball incentive spirometer หรือ Tri-flow หลักการ คือ กระตุ้นให้ผู้ป่วยสามารถสูดหายใจเข้าแรง ๆ จนลูกบอลลอยขึ้นสูงสุด และลอยค้างนานที่สุด เพื่อให้ได้ปริมาตรอากาศเข้าปอดเต็มที่ ลักษณะอุปกรณ์เป็นกระบอกเชื่อมติดกัน 3 กระบอก ภายในกระบอกมีลูกบอล 1 ลูกบรรจุอยู่ เมื่อหายใจ ปริมาตรอากาศเข้ามากขึ้น ลูกบอลลูกที่ 2 ก็จะลอยขึ้นและเมื่อ ปริมาตรอากาศเข้ามากขึ้น ลูกบอลลูกที่ 3 ก็จะลอยขึ้นควรทำค้างไว้อย่างน้อย 5 วินาที แล้วจึงปล่อยลมหายใจออก พักประมาณ 2 – 3 วินาที แล้วจึงเริ่มต้นใหม่ ควรทำ 5 – 10 ครั้ง/ชั่วโมง ดังรูปที่ 8



รูปที่ 8 Tri-ball incentive spirometer หรือ Triflow

วิตามินและสารอาหารเพิ่มศักยภาพในการฟื้นฟูปอด

การนอนหลับที่เหมาะสม การออกกำลังกายระดับปานกลาง การหลีกเลี่ยงความเครียด การบริโภคอาหารที่มีวิตามินสูง ผัก และผลไม้ ช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติในโรคโควิด-19 และกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 วิตามินที่มีการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่มภูมิคุ้มกันและทำให้เซลล์ร่างกายแข็งแรง ได้แก่ วิตามินดี วิตามินซี วิตามินอี สังกะสี ซีลีเนียม และกรดไขมันโอเมก้า 3

วิตามินดี [61-72] มีบทบาทในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยกำเนิดและแบบปรับตัวได้ ผลโดยรวมทางคลินิก ช่วยลดการอักเสบ ลดปอดอักเสบติดเชื้อ และลดภาวะการหายใจล้มเหลว หรือ ARDS ดังนี้

(1) ช่วยทำให้รอยต่อรอยเชื่อมระหว่างเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะเซลล์บุทางเดินหายใจและเซลล์บุถุงลมในปอดแข็งแรง เชื้อโรคไม่สามารถบุกเข้ามาได้ง่าย โดยการกระตุ้นการแสดงออกของเพปไทด์ต้านจุลชีพ เช่น cathelicidin, defensins

(2) ผลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดที่มีมาแต่กำเนิด ที่สำคัญคือ macrophage NK cell ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะสร้างสารกลุ่มเพปไทด์เพื่อทำลายเชื้อโรค

(3) ปรับเปลี่ยนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวได้โดยการยับยั้งการทำงานของเซลล์ T helper type-1 (Th1) และลดการผลิตไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น สาร TNF-alpha, IL-2, IL-6, IL-8, และ interferon-gamma (INF γ) วิตามินดียังส่งเสริมฤทธิ์ด้านการอักเสบของเซลล์ Th2 และยับยั้งเซลล์ Th1 เพิ่มการผลิต IL-10 ให้สร้างสารต้านอักเสบออกมามากขึ้น จึงลดโอกาสเกิดภาวะพายุไซโตไคน์ในเนื้อเยื่อปอดได้

(4) ลดการสร้างเม็ดเลือดขาว กลุ่ม neutrophils และ eosinophils

ร่างกายได้รับวิตามินดีจากสองแหล่งใหญ่ ร้อยละ 80-90 มาจากการสร้างวิตามินดี 2 ที่ผิวหนังหลังจากที่ได้รับ ultraviolet B (UVB) จากแสงแดด คือแสงแดดในช่วงเวลา 9.00 - 15.00 น. ยิ่งใกล้เที่ยงวัน รังสี UVB จะยิ่งมาก และอีกประมาณร้อยละ 10 - 20 มาจากอาหาร แนะนำให้บริโภควันละ 400-600 IU อาหารส่วนใหญ่เป็นวิตามินดี 3 ที่พบมาก ได้แก่ นม นมถั่วเหลือง โยเกิร์ต และ น้ำเต้าหู้ ส้ม มีวิตามินดี ประมาณ 100 IU (International unit คือ หน่วยสากล) ต่อ 240 มิลลิลิตรอาหารเข้าประเภทซีเรียล มีวิตามินดีประมาณ 100 IU ต่อ 1 หน่วยบริโภคเนย มากาเรียน เนยแข็ง มีวิตามินดีประมาณ 80-400 IU ต่อ 100 กรัม ปลาที่มีไขมันสูง ได้แก่ ปลาแซลมอน ปลาเทราท์ ปลาทูน่า ปลาซาร์ดีน ปลาแมคเคอเรล ปลาคอด เห็ดหอมมีวิตามินดี 100-1000 IU ไข่แดง 1 ฟอง มีวิตามินดี 20 IU น้ำมันตับปลา 1 ช้อนชา มีวิตามินดี 400-1000 IU. วิตามินที่ใช้ในโรงพยาบาล เป็นวิตามินดี 2 ขนาด 20,000 - 50,000 IU ภาวะขาดวิตามินดี เมื่อ 25 (OH)D ในเลือดน้อยกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและภาวะเป็นพิษเกิดเมื่อได้รับวิตามินดีเกินวันละ 40,000 IU หรือ 1000 ไมโครกรัม [73]

วิตามินซี วิตามินอี เซเลเนียม ธาตุสังกะสีและ โอเมก้า-3 ช่วยในเรื่องของการต่อต้าน NK cell และ T cell ช่วยในเรื่องปรับลดความรุนแรงของพายุไซโตไคน์ คือ ลดการหลั่ง IL-6, TNF-alpha และ IL-1 beta เพิ่ม IL-10 และลดการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสและทำให้ปอดหุ้มไวรัสหลุดออก [60-61]

วิตามินซีหรือกรดแอสคอร์บิก [61-62, 72-79] ทำหน้าที่เป็นสารต่อต้านอนุมูลอิสระที่สามารถขจัดสารออกซิเจนชนิดรีแอคทีฟ (ROS) ได้ จึงช่วยปกป้องชีวโมเลกุล เช่น โปรตีน ลิปิด และนิวคลีโอไทด์จากความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน วิตามินซีสะสมในเม็ดเลือดขาวในระดับความเข้มข้น 50-100 เท่า

สูงกว่าในพลาสมา ในระหว่างการติดเชื้อ วิตาามินซีที่มีอยู่ในเม็ดเลือดขาวจะถูกใช้อย่างรวดเร็วการรบกวนความสมดุลระหว่างการป้องกันสารต้านอนุมูลอิสระกับการสร้างสารออกซิแดนซ์สามารถเปลี่ยนแปลงเส้นทางการส่งสัญญาณหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยการถอดรหัสการก่อให้เกิดการอักเสบ วิตาามินซีช่วยลดระดับของไซโทไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ รวมทั้ง TNF- α และเพิ่มไซโทไคน์ต้านการอักเสบ คือ IL-10 การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการบริโภควิตาามินซี 1 กรัม/วัน จะเพิ่มการผลิต IL-10 โดยเซลล์โมโนนิวเคลียร์ในเลือดส่วนปลาย IL-10 ทำงานเป็นกลไกป้องกันเชิงลบกับ IL-6 และควบคุมการอักเสบ การเสริมวิตาามินซีในบุคคลที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ COVID-19 เพื่อช่วยในการป้องกันและสนับสนุนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน มีงานศึกษาวิจัยพบว่า ถ้าใช้วิตาามินซี 1 ถึง 4 กรัมต่อวันจะช่วยการลดอัตราการเกิดโรคโควิด-19 ที่รุนแรง

ปริมาณวิตาามินซีที่ควรได้รับ ในผู้ใหญ่ผู้ชายเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้หญิง 85 มิลลิกรัมต่อวัน หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับเพิ่มอีก 10 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนหญิงให้นมบุตรควรได้รับวิตาามินซี เพิ่มอีก 60 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้สูบบุหรี่ควรได้รับวิตาามินซีเพิ่มอีก 35 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยผ่าตัดต้องการวิตาามินซี 200 - 500 มิลลิกรัมต่อวัน วิตาามินซีพบมากในผัก ผลไม้ เช่น ผรั่ง มะขามป้อม มะขามเทศ เงาะ มะละกอ ส้มโอ พริกหวาน หน่อฝรั่ง บรอกโคลี เป็นต้น วิตาามินซีถูกทำลายได้ง่ายด้วยความร้อน ทั้งนี้ หากสร้างกราฟระดับวิตาามินซีในพลาสมาเทียบกับปริมาณการบริโภค จะพบว่าเป็นแบบซิกมอยด์ (sigmoidal curve) กล่าวคือ ในช่วงแรกของการบริโภควิตาามินซีปริมาณเล็กน้อย ความสัมพันธ์กับระดับวิตาามินซีในพลาสมาจะเป็นเส้นตรง ซึ่งหมายถึงระดับวิตาามินซีในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณวิตาามินซีที่ได้รับจากการบริโภคแต่เมื่อการบริโภควิตาามินซีเพิ่มขึ้นมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับวิตาามินซีในพลาสมา จะค่อย ๆ เพิ่มอย่างช้า ๆ จนถึงระดับ 70-80 ไมโครโมลต่อลิตร และจะไม่เพิ่มอีกแม้จะเพิ่มการบริโภควิตาามินซี ระดับวิตาามินซีในพลาสมา 50 ไมโครโมลต่อลิตร เป็นระดับพอเพียง 10-50 ไมโครโมลต่อลิตร จะเป็นภาวะพร่องวิตาามินซี น้อยกว่า 10 ไมโครโมลต่อลิตร ถือเป็นภาวะขาดวิตาามินซี [73]

ธาตุสังกะสี [60-61, 72, 78-80] เป็นแร่ธาตุสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันและมีความสำคัญต่อการตอบสนองโดยธรรมชาติและการติดเชื้อไวรัส การขาดธาตุสังกะสีช่วยเพิ่มไซโทไคน์ที่ก่อ

ให้เกิดการอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ การขาดธาตุสังกะสียังส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของสิ่งกีดขวางของเซลล์ในเนื้อเยื่อเยื่อเมือกของปอด ผ่านการควบคุมของ IFN- γ , TNF- α สังกะสีมีส่วนช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันและต้านไวรัสแบบคู่ สังกะสีมีบทบาทสำคัญในการจัดหานิวโทรฟิลแกรนูโลไซด์และกระบวนการทางเคมี และมีผลในเชิงบวกต่อ NK cell ฟาโกไซโตซิส และ T cell ชนิด CD4 และ CD8 การขาดสังกะสีทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงและทำให้การทำงานของเซลล์บกพร่อง การเสริมสังกะสีจะเพิ่มจำนวน T cell และ NK cell สังกะสียับยั้งการสังเคราะห์ การจำลองแบบ และการถอดรหัสที่ซับซ้อนของ SARS-CoV-2 นอกจากนี้ยังสามารถแทรกแซงโดยตรงกับการจำลองแบบของ SARS-CoV-2 และการสังเคราะห์โปรตีน ให้ผลดีต่อการรักษาติดเชื้อ SARS-CoV-2 สังกะสีทำงานบนเมือกของเซลล์ปอดโดยกระตุ้นการกำจัดไวรัสและยังกระตุ้นการกระตุ้นสิ่งกีดขวาง ดังนั้นไวรัสจึงไม่สามารถแทรกซึมลึกเข้าไปในร่างกายได้ สังกะสีอาจกระตุ้นกิจกรรมต้านไวรัสโดยเพิ่มการควบคุม IFN- α ที่ทำให้เกิดการอักเสบ สังกะสีจำกัดการตอบสนองการอักเสบที่มากเกินไป ดังนั้นจึงป้องกันพยาธิไซโทไคน์ที่ทำลายล้างได้ สังกะสีกระตุ้นการยับยั้งการเจริญเติบโตของ Streptococcus pneumoniae ด้วย

สังกะสีไม่มีแหล่งสะสมในร่างกาย จึงต้องบริโภคจากอาหาร การวัดความเข้มข้นของธาตุสังกะสีในเลือดพลาสมาเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย ความเข้มข้นของธาตุสังกะสีในพลาสมาจะลดลงเมื่อบริโภคธาตุสังกะสีจากอาหารไม่เพียงพอ มีภาวะติดเชื้อหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนกลุ่มสเตียรอยด์ในระยะตั้งครรภ์ หรือกินยาคุมกำเนิด คุณภาพของแหล่งอาหารวัดได้จากปริมาณธาตุสังกะสีที่ดูดซึมและใช้ประโยชน์ได้ แหล่งอาหาร ได้แก่ เนื้อสัตว์และเครื่องในสัตว์ สัตว์น้ำเปลือกแข็งโดยเฉพาะ หอยนางรม สัตว์ปีก และปลา แหล่งอาหารรองลงมา คือ ไข่ นมและผลิตภัณฑ์ธัญพืชและพืชตระกูลถั่วมีธาตุสังกะสีระดับปานกลาง แต่มีสารไฟเตทสูงมีผลยับยั้งการดูดซึมสังกะสีจากแหล่งอาหารดังกล่าว ปริมาณสูงสุดที่รับได้ในแต่ละวัน คือ 40 มิลลิกรัม ในเด็กจะรับได้น้อยกว่านี้ ตามสัดส่วนอายุ [73]

กรดไขมันโอเมก้า-3 [61, 81] เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน มีผลดีต่อภูมิคุ้มกันและการอักเสบ บทบาทของโอเมก้า-3 ในการลดการอักเสบและการทำงานร่วมกับกรดไขมันโอเมก้า-6 เพื่อรักษาสสมดุลของการอักเสบในร่างกาย กรดไขมันโอเมก้า-3 ยังมี

ความสำคัญต่อการปรับปรุงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันด้วยการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันบางชนิด เมื่อร่างกายติดเชื้อ SARS-CoV-2 การติดเชื้อจะนำไปสู่การตอบสนองหลายประการจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน หนึ่งในนั้นคือ การกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบอย่างเหมาะสมโดยกรดไขมันโอเมก้า-3 เอส (Omega-3s) และ กรดไขมันโอเมก้า-6 เอส (omega-6s) ในเยื่อหุ้มเซลล์ถูกกระตุ้นในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อให้มีบทบาทที่แตกต่างกันในการต้านอักเสบ กรดไขมันโอเมก้า-3 มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและส่งเสริมการแก้ปัญหาของกระบวนการอักเสบ กรดไขมันโอเมก้า-3 อาจช่วยรักษาอาการอักเสบเรื้อรังได้ กรดไขมันโอเมก้า-3 มีบทบาทโดยตรงในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ถูกรวมเข้าในเยื่อหุ้มเซลล์ภูมิคุ้มกัน และเพิ่มการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันจำเพาะ เช่น มาโครฟาจ นิวโทรฟิล และเซลล์เดนไดรต์ (กลุ่มแรกที่ช่วยในการระบุเชื้อโรคหรือไวรัสในกรณีที่มีการติดเชื้อ) กระตุ้น T-cells ที่ทำลายเชื้อโรคหรือไวรัส และ B-cells เพื่อจดจำเชื้อโรคหรือไวรัสและดำเนินการทันทีเพื่อทำลายไวรัสในกรณีที่มีการติดเชื้อในอนาคต กรดไขมันโอเมก้า-3 อาจช่วยป้องกันโรคโควิด-19 ได้โดยเพิ่มกิจกรรมของเซลล์ภูมิคุ้มกันที่จำเป็นในการระบุและทำลายไวรัส ดังนั้นจึงลดโอกาสที่ไวรัสจะจับและบุกรุกเข้าเซลล์

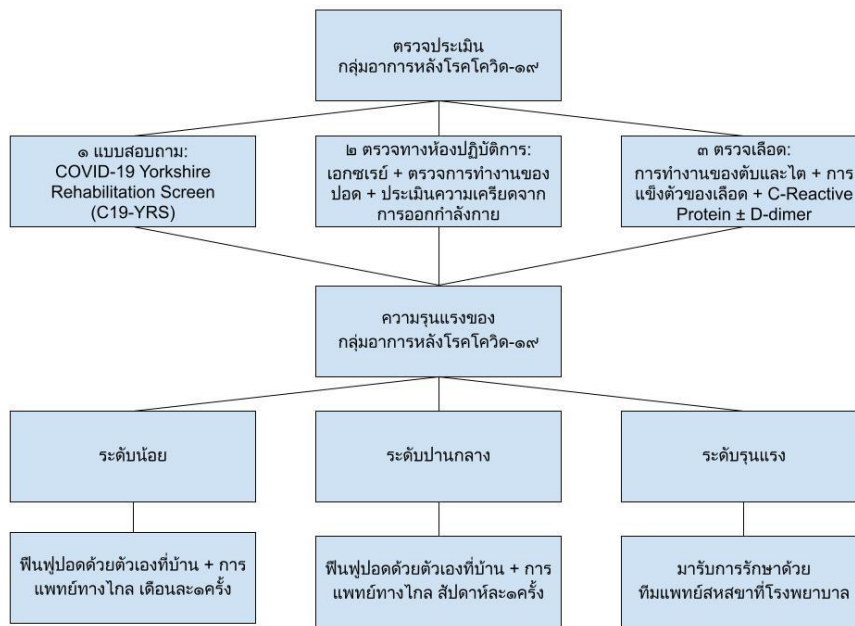
กรดไขมันไม่อิ่มตัวหลายตำแหน่งสายยาวกลุ่มโอเมก้า-3 ได้แก่ กรดไขมันไอโคซา เพนตะอีโนอิก (กรดไขมันอีพีเอ) และกรดไขมันโดโคซาเฮกซาอีโนอิก (กรดไขมันดีเอชเอ) สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ ในเลือดและป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุของการอุดตันของหลอดเลือดแดงและนำไปสู่การเกิดอัมพฤกษ์หรืออัมพาตได้ พบใน ปลาซาร์ดีน ปลาแซลมอน ปลาทู ปลาเทราท์ น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันคาโนลา น้ำมันรำข้าว ยังเป็นแหล่งของกรดอัลฟาไลโนเลนิก ซึ่งเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวหลายตำแหน่งในกลุ่มโอเมก้า-3 เช่นกัน สามารถสังเคราะห์เป็น กรดไขมันอีพีเอและกรดไขมันดีเอชเอได้ในร่างกาย ประมาณร้อยละ 0.2 และ 0.05 ของปริมาณที่บริโภคตามลำดับ [73] อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การบริโภคกรดไขมันโอเมก้า-3 ได้แก่ EPA และ DHA ในปริมาณสูงเป็นเวลานานอาจ เป็นผลเสียต่อภาวะภูมิคุ้มกัน และการบริโภค EPA เป็นเวลานานอาจทำให้เลือดหยุดยากเมื่อมีบาดแผล รวมทั้ง ทำให้หลอดเลือดในสมองแตกง่าย การบริโภคกรดไขมันกลุ่มโอเมก้า-3 ชนิดอัลฟาไลโนเลนิกสูง

อาจส่งผลให้ การสังเคราะห์กรดไขมันกลุ่มโอเมก้า-6 ลดลง [73]

สำหรับแร่ธาตุและสารประกอบที่แนะนำให้บริโภคข้างต้นทั้งหมดนี้ พบในอาหารประเภทใด และปริมาณที่แนะนำต่อวัน ไม่ควรบริโภคเกินปริมาณเท่าใด สามารถอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในหนังสือ ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 ซึ่งเขียนโดยผู้ทรงคุณวุฒิและผู้เชี่ยวชาญด้านโภชนาการของประเทศไทย โดยมีการรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์และโภชนาการอย่างละเอียด และสามารถนำมาใช้ในคนไทยได้ จัดทำโดยสำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ปี 2563 [73]

การบริการการแพทย์ทางไกล (telemedicine) เพื่อติดตามดูแลผู้ป่วย

การแพทย์ในวิถีปกติใหม่ที่ต้องลดความแออัดของผู้ป่วยนอกที่คลินิกหรือโรงพยาบาล การนำการบริการการแพทย์ทางไกลมาเพื่อค้นหาว่าผู้ป่วยมีอาการของกลุ่มอาการหลังโควิด-19 หรือไม่ ควรจัดตั้งคลินิกครบวงจรแบบสหสาขาทางการแพทย์ เพื่อคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยที่กลุ่มอาการหลังโควิด-19 [82] เนื่องจากจำนวนประชากรที่หายป่วยจากโควิด-19 มีจำนวนมากจึงจำเป็นต้องมีแนวทางใหม่ในการสร้างมาตรฐานในการตรวจคัดกรอง ทดสอบ และป้องกันการป่วยจากกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 เริ่มจากแบบสอบถามการตรวจคัดกรอง เช่น C19-YRS, Yorkshire Rehabilitation Screen [83] การตรวจเลือดดูการทำงานของตับและไต การแข็งตัวของเลือด C-reactive protein, d-dimer [84] และเอกซเรย์ปอดและการทดสอบการทำงานของปอดและการทดสอบความเครียดจากการออกกำลังกาย (exercise stress test) หลังจากนั้นประเมินความรุนแรงของกลุ่มอาการหลังโรคโควิด-19 เป็นแบบจำลองบริการฟื้นฟูสามระดับ คือ ระดับน้อย ให้ผู้ป่วยฟื้นฟูด้วยตัวเองที่บ้าน ร่วมกับการแพทย์ทางไกลเดือนละ 1 ครั้ง เพื่อตรวจประเมินและติดตาม พร้อมแนะนำการฟื้นฟูด้วยตนเองหากพบว่าผู้ป่วยยังทำได้ไม่ถูกต้อง ระดับปานกลาง ให้ผู้ป่วยฟื้นฟูด้วยตัวเองที่บ้านร่วมกับการแพทย์ทางไกลสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ระดับรุนแรง ให้ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาและฟื้นฟูด้วยทีมสหสาขาทางการแพทย์ [6] ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 แสดงการตรวจประเมินและแนวทางการรักษาฟื้นฟูผู้ป่วยกลุ่มอาการหลังโควิด-19 ดัดแปลงจาก Yan และคณะ [6]

ตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข ในราชกิจจานุเบกษา 1 กุมภาพันธ์ 2564 “การบริการการแพทย์ทางไกล” หมายความว่า การให้บริการการแพทย์และสาธารณสุข ของสถานพยาบาลแก่ ผู้ขอรับบริการโดยผู้ประกอบวิชาชีพด้วยระบบบริการการแพทย์ทางไกล เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษา การตรวจ การวินิจฉัย การรักษา การพยาบาล การป้องกันโรค การส่งเสริมสุขภาพและการฟื้นฟูสภาพร่างกาย และเพื่อประโยชน์ สำหรับการศึกษาค้นคว้าของบุคลากรทางการแพทย์และการสาธารณสุข “ระบบบริการการแพทย์ทางไกล” หมายความว่า ระบบงานที่มีการนำดิจิทัลมาใช้ ในการให้บริการด้านการแพทย์ และการสาธารณสุขที่อยู่ต่างสถานที่ด้วยวิธีการส่งสัญญาณข้อมูล และเสียง หรือวิธีการอื่นใด [85]

ตามประกาศแพทยสภาที่ 54/2563 เรื่อง แนวทางปฏิบัติการการแพทย์ทางไกลหรือโทรเวช (telemedicine) และคลินิกออนไลน์ “โทรเวช” หรือ “การแพทย์ทางไกล”(telemedicine) หมายความว่า เป็นการส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์แผนปัจจุบันโดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมทั้งจากสถานพยาบาลภาครัฐและ/หรือเอกชนจากสถานที่หนึ่งไปยังอีกสถานที่หนึ่งโดยอาศัยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์เพื่อให้การปรึกษา คำ

แนะนำแก่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือบุคคลอื่นใด เพื่อดำเนินการทางการแพทย์ในกรอบแห่งความรู้ทางวิชาชีพเวชกรรม ตามภาวะ วัสดุ และพฤติการณ์ที่เป็นอยู่ ทั้งนี้โดยความรับผิดชอบของผู้ส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์นั้น ๆ [86]

สรุป

ผู้ป่วยที่รอดจากโรคโควิด-19 ต้องหมั่นฟื้นฟูสุขภาพด้วยการฝึกหายใจ ฝึกไอ นอนคว่ำและนอนตะแคง สลับกับนอนหงาย ศีรษะสูงและต่ำสลับไป และสามารถที่จะทดสอบสมรรถภาพปอดด้วยตัวเองได้วิธีง่าย ๆ หากพบว่าผิดปกติ ต้องรีบมาตรวจที่โรงพยาบาล การใช้ยาลดการเกิดพังผืดในปอด มีใช้ในต่างประเทศยาที่น่าสนใจคือ N-acetylcysteine (NAC) ควรมีการศึกษาวิจัยและปรับขนาดยาให้ สามารถลดการสร้างเสมหะมาก ลดการสร้างพังผืด แต่ไม่มีผลทำลายตับ ไต หรืออวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วยระยะเฉียบพลันเพื่อลดปัญหา long COVID ของประเทศไทย วิตามินดี วิตามินซี วิตามินอี ธาตุสังกะสี ธาตุซีลีเนียม และกรดไขมันโอเมก้า 3 ได้รับ จากรายงานการวิจัยทางการแพทย์ พบว่ามีประโยชน์ใน long COVID การแพทย์ทางไกลจะช่วยให้การตรวจสอบว่าการประเมินตนเองและการฟื้นฟูด้วยตนเอง

ถูกต้องหรือไม่ และหากพบความผิดปกติต้องรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล สุขภาพปกติเป็นส่วนสำคัญมากที่จะช่วยให้สุขภาพของร่างกายโดยรวมดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Suputtitada, A., 2021, Self-Pulmonary Rehabilitation in COVID-19 Survivors and Potential Novel Therapies, A Special Talk during the Monthly Meeting of the Academy of Sciences, The Royal Society of Thailand before 75 Fellows and Associate Fellows in Multidisciplinary Areas including Medical Sciences on September 1, 2021, Published as the MP4 in the Website of King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society and in the Website 3 of Academy of Sciences, the Royal Society of Thailand. (In Thai)
2. National Institute for Health and Care Excellence, 2020, COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-term Effects of COVID-19 [Online], Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11822/>. [1 October 2021]
3. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P., Cuapio, A. and Vilapal, S., 2021, "More than 50 Long-term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis," *Scientific Reports*, 11 (1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
4. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., Xie, W., Cui, D., Shang, L., Fan, G., Xu, J., Wang, G., Wang, Y., Zhong, J., Wang, C., Wang, J., Zhang, D. and Cao, B., 2021, "6-month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: a Cohort Study," *The Lancet*, 397, pp. 220–232. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
5. Han, X., Fan, Y., Alwalid, O., Li, N., Jia, X., Yuan, M., Li, Y., Cao, Y., Gu, J., Wu, H. and Shi, H., 2021,

"Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia," *Radiology*, 299 (1), pp. E177 E186. <https://doi:10.1148/radiol.2021203153>

6. Yan, Z., Yang, M. and Lai, CL., 2021, "Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans," *Biomedicines*, 9 (8), p. 966. <https://doi:10.3390/biomedicines9080966>

7. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J. and Wang, FS., 2020, "Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome," *The Lancet Respiratory Medicine*, 8 (4), pp. 420-422. [https://doi:10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

8. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, MV., McGroder, C., Stevens, JS., Cook, JR., Nordvig, AS., Shalev, D., Sehrawat, TS., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G.F., Bernstein, E.J., Mohan, S., Beckley, A.A., Seres, DS., Choueiri, T.K., Uriel, N., Ausiello, J.C., Accili, D., Freedberg, D.E., Baldwin, M., Schwartz, A., Brodie, D., Garcia, C.K., Elkind, MSV., Connors, J.M., Bilezikian, J.P., Landry, D.W. and Wan, E.Y., 2021, "Post-acute COVID-19 Syndrome," *Nature Medicine*, 27 (4), pp. 601–615. <https://doi:10.1038/s41591-021-01283-z>

9. Yong, S.J., 2021, "Long COVID or Post-COVID-19 Syndrome: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments," *Infectious Disease*, 53 (10), pp. 737-754. <https://doi:10.1080/23744235.2021.1924397>

10. Garg, M., Maralakunte, M., Garg, S., Dhooria, S., Sehgal, I., Bhalla, A.S., Vijayvergiya, R., Grover, S., Bhatia, V., Jagia, P., Bhalla, A., Suri, V., Goyal, M., Agarwal, R., Puri, G.D. and Sandhu, M.S., 2021, "The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review," *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2491-2506. <https://doi:10.2147/ijgm.s316708>

11. Vanichkachorn, G., Newcomb, R., Cowl, C.T., Murad, M.H., Breeher, L., Miller, S., Trenary, M., Neveau, D. and Higgins, S., 2021, "Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort," *Mayo Clinic Proceedings*, 96 (7), pp. 1782-1791. <https://doi:10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
12. Davis, H.E., Assaf, G.S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R.J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J.P. and Akrami, A., 2021, "Characterizing long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and their Impact," *EClinicalMedicine*, 38, p. 101019. <https://doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019>
13. Nielsen, K.J., Vestergaard, J.M., Schlünssen, V., Bonde, J.P., Kaspersen, K.A., Biering, K., Carstensen, O., Greve, T., Hansen, K.K., Dalbøge, A., Flachs, E.M., Jespersen, S., Hansen, M.L., Mikkelsen, S., Thomsen, M.K., Redder, J.D., Würtz, E.T., Østergaard, L., Erikstrup, C. and Kolstad, H.A., 2021, "Day-by-day Symptoms following Positive and Negative PCR Tests for SARS-CoV-2 in Non-hospitalized Healthcare Workers: A 90-day follow-up study," *International Journal of Infectious Diseases*, 108, pp. 382-390. <https://doi:10.1016/j.ijid.2021.05.032>
14. Vanichkachorn, G., Newcomb, R., Cowl, C.T., Murad, M.H., Breeher, L., Miller, S., Trenary, M., Neveau, D. and Higgins, S., 2021, "Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort," *Mayo Clinic Proceedings*, 96 (7), pp. 1782-1791. <https://doi:10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
15. Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L.L., Cuadrado, M.L., Plaza-Manzano, G. and Navarro-Santana, M., 2021, "Prevalence of Post-COVID-19 Symptoms in Hospitalized and Non-hospitalized COVID-19 Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis," *European Journal of Internal Medicine*, 92, pp. 55-70. <https://doi:10.1016/j.ejim.2021.06.009>
16. Chotpitayasunondh, T., Fischer, TK., Heraud, J.M., Hurt, A.C., Monto, A.S., Osterhaus, A., Shu, Y. and Tam, JS., 2021, "Influenza and COVID-19: What does Co-existence Mean?," *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 15 (3), pp. 407-412. <https://doi.org/10.1111/irv.12824>
17. Yim, J., Lim, H.H. and Kwon, Y., 2021, "COVID-19 and Pulmonary Fibrosis: Therapeutics in Clinical Trials, Repurposing, and Potential Development," *Archives of Pharmacological Research*, 44 (5), pp. 499-513. <https://doi:10.1007/s12272-021-01331-9>
18. Aloufi, N., Traboulsi, H., Ding, J., Fonseca, G.J., Nair, P., Huang, S.K., Hussain, S.N.A., Eidelman, D.H. and Baglote, C.J., 2021, "Angiotensin-converting enzyme 2 expression in COPD and IPF fibroblasts: the forgotten cell in COVID-19," *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320 (1), pp. L152-L157. <https://doi:10.1152/ajplung.00455.2020>
19. Sule, W.F. and Oluwayelu, D.O., 2020, "Real-time RT-PCR for COVID-19 Diagnosis: Challenges and Prospects," *The Pan African Medical Journal*, 35 (Suppl 2), p. 121. <https://doi:10.11604/pamj.suppl.2020.35.24258>
20. Mishra, M. and Sindhvani, G., 2021, "Antifibrotics for COVID-19 Related Lung Fibrosis: Agents with Benefits?," *Advances in Respiratory Medicine*, 89 (2), pp. 231-233. <https://doi:10.5603/arm.a2021.0023>
21. Seifrad, S., 2020, "Pirfenidone: A Novel Hypothetical Treatment for COVID-19," *Medical Hypotheses*, 144, p. 110005. <https://doi:10.1016/j.mehy.2020.110005>
22. Zhang, C., Wu, Z., Li, J.W., Tan, K., Yang, W., Zhao, H. and Wang, G.Q., 2021, "Discharge may not be the End of Treatment: Pay Attention to Pulmonary Fibrosis caused by Severe COVID-19," *Journal of Medical Virology*, 93 (3), pp. 1378-1386. <https://doi:10.1002/jmv.26634>

23. Vitiello, A., Pelliccia, C. and Ferrara, F., 2020, "COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy," *SN Comprehensive Clinical Medicine*, pp. 1709-1712. <https://doi:10.1007/s42399-020-00487-7>
24. Ferrara, F., Granata, G., Pelliccia, C., La Porta, R. and Vitiello, A., 2020, "The Added Value of Pirfenidone to Fight Inflammation and Fibrotic State Induced by SARS-CoV-2: Anti-inflammatory and Anti-fibrotic Therapy could Solve the Lung Complications of the Infection?," *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76 (11), pp. 1615-1618. <https://doi:10.1007/s00228-020-02947-4>
25. Artigas, L., Coma, M., Matos-Filipe, P., Aguirre-Plans, J., Farrés, J., Valls, R., Fernandez-Fuentes, N., de la Haba-Rodriguez, J., Olvera, A., Barbera, J., Morales, R., Oliva, B. and Mas, J.M., 2020, "In-silico Drug Repurposing Study Predicts the Combination of Pirfenidone and Melatonin as a Promising Candidate Therapy to Reduce SARS-CoV-2 Infection Progression and Respiratory Distress caused by Cytokine Storm," *PLoS One*, 15 (10), p. e0240149. <https://doi:10.1371/journal.pone.0240149>
26. Serra López-Matencio, J.M., Gómez, M., Vicente-Rabareda, E.F., González-Gay, M.A., Ancochea, J. and Castañeda, S., 2021, "Pharmacological Interactions of Nintedanib and Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Times of COVID-19 Pandemic," *Pharmaceuticals*, 14 (8), p. 819. <https://doi:10.3390/ph14080819>
27. Umemura, Y., Mitsuyama, Y., Minami, K., Nishida, T., Watanabe, A., Okada, N., Yamakawa, K., Nochioka, K. and Fujimi, S., 2021, "Efficacy and Safety of Nintedanib for Pulmonary Fibrosis in Severe Pneumonia induced by COVID-19: An Interventional Study," *International Journal of Infectious Diseases*, 108, pp. 454-460. <https://doi:10.1016/j.ijid.2021.05.055>
28. Zhang, Y., Lu, P., Qin, H., Zhang, Y., Sun, X., Song, X., Liu, J., Peng, H., Liu, Y., Nwafor, E.O., Li, J. and Liu, Z., 2021, "Traditional Chinese Medicine Combined with Pulmonary Drug Delivery System and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Rationale and Therapeutic Potential," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 133, p. 111072, <https://doi:10.1016/j.biopha.2020.111072>
29. Ogata, H., Nakagawa, T., Sakoda, S., Ishimatsu, A., Taguchi, K., Kadowaki, M., Moriwaki, A. and Yoshida, M., 2021, "Nintedanib Treatment for Pulmonary Fibrosis after Coronavirus Disease 2019," *Respirology Case Reports*, 9 (5), p. e00744. <https://doi:10.1002/rcr.2.744>
30. Shi, Z. and Puyo, CA., 2020, "N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review," *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16, pp. 1047-1055. <https://doi:10.2147/tcrm.s273700>
31. Zhou, N., Yang, X., Huang, A. and Chen, Z., 2021, "The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19," *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 22 (12), pp. 1584-1590. <https://doi:10.2174/1389201021999201228212043>
32. de Alencar, J.C.G., Moreira, C.L., Müller, A.D., Chaves, C.E., Fukuhara, M.A., da Silva, E.A., Miyamoto, M.F.S., Pinto, V.B., Bueno, C.G., Lazar Neto, F., Gomez Gomez, L.M., Menezes, M.C.S., Marchini, J.F.M., Marino, L.O., Brandão Neto, R.A. and Souza, H.P., 2021, "COVID Register Group. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial with N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," *Clinical Infectious Diseases*, 72 (11), pp. e736-e741. <https://doi:10.1093/cid/ciaa1443>
33. Luo, P., Liu, Y., Liu, D. and Li, J., 2021, "Perspectives for the Use of N-acetylcysteine as a Candidate Drug to Treat COVID-19," *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21 (3), pp. 268-272. <https://doi:10.2174/1389557520666201027160833>

34. Rahimi, A., Samimagham, H.R., Azad, M.H., Hooshyar, D., Arabi, M. and KazemiJahromi, M., 2021, "The Efficacy of N-Acetylcysteine in Severe COVID-19 Patients: A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomised Controlled Trial," *Trials*, 22 (1), p. 271. <https://doi:10.1186/s13063-021-05242-4>
35. Wong, K.K., Lee, S.W.H. and Kua, K.P., 2021, "N-Acetylcysteine as Adjuvant Therapy for COVID-19 -A Perspective on the Current State of the Evidence," *Journal of Inflammation Research*, 14, pp. 2993-3013, <https://doi:10.2147/JIR.S306849>
36. Dominari, A., Hathaway Iii, D., Kapasi, A., Paul, T., Makkar, S.S., Castaneda, V., Gara, S., Singh, B.M., Agadi, K., Butt, M., Retnakumar, V., Chittajallu, S., Taugir, R., Sana, MK, Kc, M., Razzack, S., Moallem, N., Alvarez, A. and Talalaev, M., 2021, "Bottom-up Analysis of Emergent Properties of N-acetylcysteine as an Adjuvant Therapy for COVID-19," *World Journal of Virology*, 10 (2), pp. 34-52. <https://doi:10.5501/wjv.v10.i2.34>
37. Avdeev, S.N., Gaynitdinova, V.V., Merzhoeva, Z.M. and Berikhanov, Z.G., 2021, "N-acetylcysteine for the Treatment of COVID-19 among Hospitalized Patients," *The Journal of Infection*, pp. S0163-4453 (21) 00329-7. <https://doi:10.1016/j.jinf.2021.07.003>
38. Mohanty, R.R., Padhy, B.M., Das, S. and Meher, B.R., 2021, "Therapeutic Potential of N-acetyl Cysteine (NAC) in Preventing Cytokine Storm in COVID-19: Review of Current Evidence," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25 (6), pp. 2802-2807. https://doi:10.26355/eurrev_202103_25442
39. Assimakopoulos, S.F., Aretha, D., Komninos, D., Dimitropoulou, D., Lagadinou, M., Leonidou, L., Oikonomou, I., Mouzaki, A. and Marangos, M., 2021, "N-acetyl-cysteine Reduces the Risk for Mechanical Ventilation and Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia: a Two-center Retrospective Cohort Study," *Infectious Diseases*, 53 (11), pp. 847-854. <https://doi:10.1080/23744235.2021.1945675>
40. Taher, A., Lashgari, M., Sedighi, L., Rahimi-Bashar, F., Poorolajal, J. and Mehrpooya, M., 2021, "A Pilot Study on Intravenous N-Acetylcysteine Treatment in Patients with Mild-to-moderate COVID19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome," *Pharmacological Reports*, pp. 1-10. <https://doi:10.1007/s43440-021-00296-2>
41. Bauer, S.R., Kapoor, A., Rath, M. and Thomas, S.A., 2020, "What is the Role of Supplementation with Ascorbic Acid, Zinc, Vitamin D, or N-acetylcysteine for Prevention or Treatment of COVID-19?," *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, <https://doi:10.3949/ccjm.87a.ccc046>
42. Michard, F., Shelley, K. and L'Her, E., 2021, "COVID-19: Pulse Oximeters in the Spotlight," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35 (1), pp. 11-14. <https://doi:10.1007/s10877-020-00550-7>
43. Medical Research Council, 2021, MRC Dyspnoea Scale/MRC Breathlessness Scale [Online], Available: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-dyspnoea-scale-mrc-breathlessness-scale/>. [1 October 2021]
44. Spielmanns, M., Pekacka-Egli, A.M., Schoendorf, S., Windisch, W. and Hermann, M., 2021, "Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (5), p. 2695. <https://doi:10.3390/ijerph18052695>
45. Curci, C., Negrini, F., Ferrillo, M., Bergonzi, R., Bonacci, E., Camozzi, D.M., Ceravolo, C., Silvia, D.E.F., Guarnieri, R., Moro, P., Pisano, F. and de Sire, A., 2021, "Functional Outcome after Inpatient Rehabilitation in Postintensive Care Unit COVID-19 Patients: Findings and Clinical Implications from a Real-practice Retrospective Study," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57 (3), pp. 443-450. <https://doi:10.1080/23744235.2021.1945675>

doi:10.23736/S1973-9087.20.06660-5

46. Scherr, J., Wolfarth, B., Christle, JW., Pressler, A., Wagenpfeil, S. and Halle, M., 2013, "Associations between Borg's Rating of Perceived Exertion and Physiological Measures of Exercise Intensity," *European Journal of Applied Physiology*, 113 (1), pp. 147-55. <https://doi:10.1007/s00421-012-2421-x>

47. Khoramipour, K., Basereh, A., Hekmatikar, A.A., Castell, L., Ruhee, R.T. and Suzuki, K., 2021, "Physical Activity and Nutrition Guidelines to Help with the Fight Against COVID-19," *Journal of Sports Sciences*, 39 (1), pp. 101-107. <https://doi:10.1080/02640414.2020.1807089>

48. Rooney, S., Webster, A. and Paul, L., 2020, "Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation," *Physical Therapy*, 100 (10), pp. 1717-1729. <https://doi:10.1093/ptj/pzaa129>

49. Demeco, A., Marotta, N., Barletta, M., Pino, I., Marinaro, C., Petraroli, A., Moggio, L. and Ammendolia, A., 2020, "Rehabilitation of Patients Post-COVID-19 Infection: a Literature Review," *The Journal of International Medical Research*, 48(8), pp. 300060520948382. <https://doi:10.1177/0300060520948382>

50. Santana, A.V., Fontana, A.D. and Pitta, F., 2021, "Pulmonary Rehabilitation after COVID-19," *Journal Brasileiro de Pneumologia*, 47 (1), p. e20210034. <https://doi:10.36416/1806-3756/e20210034>

51. London North West University Healthcare NHS Trust, 2020, Post Covid-19 Physiotherapy Advice and Exercise Programme [Online], Available: <https://enderley.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/04/Covid-booklet-post-discharge-hospital-FINAL.pdf>.

52. Wang, T.J., Chau, B., Lui, M., Lam, G.T., Lin, N. and Humbert, S., 2020, "Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19,"

American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 99 (9), pp. 769-774. <https://doi:10.1097/PHM.0000000000001505>

53. Gugnani, A., 2020, "Effects of Breathing Exercises and Incentive Spirometry in Improving Lung Capacity on Individuals with Lung Fibrosis," *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7 (2), pp. 1407-1435.

54. Ferraro, F., Calafiore, D., Dambrosio, F., Guidarini, S. and de Sire, A., 2021, "COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series," *Journal of Medical Virology*, 93 (4), pp. 1896-1899. <https://doi:10.1002/jmv.26717>

55. Wittmer, V.L., Paro, F.M., Duarte, H., Capellini, V.K. and Barbalho-Moulim, M.C., 2021, "Early Mobilization and Physical Exercise in Patients with COVID-19: A Narrative Literature Review," *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 43, p. 101364. <https://doi:10.1016/j.ctcp.2021.101364>

56. Funke-Chambour, M., Bridevaux, P.O., Clarenbach, C.F., Soccac, P.M., Nicod, L.P. and von Garnier, C., 2021, "Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID," *Respiration*, 100 (8), pp. 826-841.

57. Cleveland Clinic, 2018, Diaphragmatic Breathing [Online], Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/9445-diaphragmatic-breathing>. [1 October 2021]

58. Cleveland Clinic, 2018, Pursed Lip Breathing [Online], Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/9443-pursed-lip-breathing>. [1 October 2021]

59. London North West University Healthcare NHS Trust, 2020, Post Covid-19 Physiotherapy Advice and Exercise Programme [Online], Available: <https://enderley.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/04/Covid-booklet-post-discharge-hospital-FINAL.pdf>. [1 October 2021]

60. Vassileva, D., 2020, "Is there a Place for Kinesiotherapy in the Treatment of Patients with Covid-19?," *59th Annual Scientific Conference*, University of Ruse and Union of Scientists, Bulgaria, pp. 145-152.
61. Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A.S., Ali, H.I., Platat, C., Ismail, L.C., Apostolopoulos V. and Stojanovska L., 2021, "Immune-boosting Role of Vitamins D, C, E, Zinc, Selenium and Omega-3 Fatty Acids: Could they help Against COVID-19?," *Maturitas*, 143, pp. 1-9. <https://doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
62. Shah, K., Saxena, D. and Mavalankar, D., 2021, "Vitamin D Supplementation, COVID-19 and Disease Severity: a Meta-analysis," *QJM: An International Journal of Medicine*, 114 (3), pp. 175-181. <https://doi:10.1093/qjmed/hcab009>
63. Liu, N., Sun, J., Wang, X., Zhang, T., Zhao, M. and Li, H., 2021, "Low Vitamin D Status is Associated with Coronavirus Disease 2019 Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis," *International Journal of Infectious Diseases*, 104, pp. 58-64, <https://doi:10.1016/j.ijid.2020.12.077>
64. Abioye, Al., Bromage, S. and Fawzi W., 2021, "Effect of Micronutrient Supplements on Influenza and other Respiratory Tract Infections among Adults: a Systematic Review and Meta-analysis," *BMJ Global Health*, 6 (1), p. e003176. <https://doi:10.1136/bmjgh-2020-003176>
65. Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R. and Shamshirian, D., 2021, "The Role of Vitamin D in the Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis," *International Journal of Clinical Practice*, 75 (11), pp. e14675. <https://doi:10.1111/ijcp.14675>
66. Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M. and EL-Hajj Fuleihan G., 2021, "The Link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A Systematic Review and Meta-analysis," *Metabolism*, 119, pp. 154753. <https://doi:10.1016/j.metabol.2021.154753>
67. Teshome, A., Adane, A., Girma, B. and Mekonnen, Z.A., 2021, "The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis," *Frontiers in Public Health*, 9, pp. 624559. <https://doi:10.3389/fpubh.2021.624559>
68. Rawat, D., Roy, A., Maitra, S., Shankar, V., Khanna, P. and Baidya, D.K., 2021, "Vitamin D Supplementation and COVID-19 Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis," *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 15 (4), p. 102189. <https://doi:10.1016/j.dsx.2021.102189>
69. Petrelli, F., Luciani, A., Peregò, G., Dognini, G., Colombelli, P.L. and Ghidini, A., 2021 "Therapeutic and Prognostic Role of Vitamin D for COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis of 43 Observational Studies," *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 211, p. 105883. <https://doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
70. Griffin, G., Hewison, M., Hopkin, J., Kenny, R.A., Quinton, R., Rhodes, J., Subramanian, S. and Thickett, D., 2021, "Perspective: Vitamin D Supplementation Prevents Rickets and Acute Respiratory Infections when Given as Daily Maintenance but not as Intermittent Bolus: Implications for COVID-19," *Clinical Medicine*, 21 (2), pp. e144-e149. <https://doi:10.7861/clinmed.2021-0035>
71. Oscanoa, T.J., Amado, J., Vidal, X., Laird, E., Ghashut, R.A. and Romero-Ortuno R., 2021, "The Relationship between the Severity and Mortality of SARS-CoV-2 Infection and 25-hydroxyvitamin D Concentration - a Metaanalysis," *Advances in Respiratory Medicine*, 89 (2), pp. 145-157. <https://doi:10.5603/ARM.a2021.0037>

72. Corrao, S., Mallaci Bocchio, R., Lo Monaco, M., Natoli, G., Cavezzi, A., Troiani, E. and Argano, C., 2021, "Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc," *Nutrients*, 13 (4), p. 1261. <https://doi:10.3390/nu13041261>
73. The Committee and Working Group Improve the Daily Dietary Requirements for Thai People, Reference Daily Intake for Thai People, B.E. 2020, The Office of Nutrition, Department of Health, Ministry of Public Health, 2020. (In Thai)
74. Liu, F., Zhu, Y., Zhang, J., Li, Y. and Peng, Z., 2020, "Intravenous High-dose Vitamin C for the Treatment of Severe COVID-19: Study Protocol for a Multicentre Randomized Controlled Trial," *BMJ Open*, 10 (7), p. e039519. <https://doi:10.1136/bmjopen-2020-039519>
75. Baladia, E., Pizarro, AB., Ortiz-Muñoz, L. and Rada, G., 2020, "Vitamin C for COVID-19: A Living Systematic Review," *Medwave*, 20 (6), p. e7978. <https://doi:10.5867/medwave.2020.06.7978>
76. Huang, L., Wang, L., Tan, J., Liu, H. and Ni, Y., 2021, "High-dose Vitamin C Intravenous Infusion in the Treatment of Patients with COVID-19: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis," *Medicine*, 100 (19), p. e25876. <https://doi:10.1097/MD.00000000000025876>
77. Jamali Moghadam Siahkali, S., Zarezade, B., Koolaji, S., SeyedAlinaghi, S., Zendehtdel, A., Tabarestani, M., Sekhavati Moghadam, E., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, SA., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N. and Ghiasvand, F., 2021, "Safety and Effectiveness of High-dose Vitamin C in Patients with COVID-19: a Randomized Open-label Clinical Trial," *European Journal of Medical Research*, 26 (1), p. 20. <https://doi:10.1186/ s40001-021-00490-1>
78. Vollbracht, C. and Kraft, K., 2021, "Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue," *Nutrients*, 13 (4), p. 1154. <https://doi:10.3390/nu13041154>
79. Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, ZJ., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, SE. and Desai, MY., 2021, "Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial," *JAMA Network Open*, 4 (2), p. e210369. <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
80. Akhtar, S., Das, JK., Ismail, T., Wahid, M., Saeed, W. and Bhutta, ZA., 2021, "Nutritional Perspectives for the Prevention and Mitigation of COVID-19," *Nutrition Reviews*, 79 (3), pp. 289-300. <https://doi:10.1093/nutrit/nuaa063>.
81. Doaei, S., Gholami, S., Rastgoo, S., Gholamalizadeh, M., Bourbour, F., Bagheri, SE., Samipoor, F., Akbari, ME., Shadnoush, M., Ghorat, F., Mosavi Jarrahi, SA., Ashouri Mirsadeghi, N., Hajipour, A., Joola, P., Moslem, A. and Goodarzi, M.O., "The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Clinical and Biochemical Parameters of Critically ill Patients with COVID-19: a Randomized Clinical Trial," *Journal of Translational Medicine*, 19 (1), p. 128. <https://doi:10.1186/ s12967-021-02795-5>
82. Brigham, E., O'Toole, J., Kim, SY., Friedman, M., Daly, L., Kaplin, A., Swarthout, M., Hasselfeld, B., Lantz-Garnish, M., Vannorsdall, T., Agranovich, A., Raju, S. and Parker, A., 2021, "The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): A Multidisciplinary, Collaborative, Ambulatory Framework Supporting COVID-19 Survivors," *The American Journal of Medicine*, 134 (4), pp. 462-467. <https://doi:10.1016/j.amjmed.2020.12.009>

83. Sivan, D., Halpin, S. and Gee, J., 2020, Assessing Long-term Rehabilitation Needs in COVID-19 Survivors using a Telephone Screening Tool (C19-YRS Tool) [Online], Available: <https://www.acnr.co.uk/wp-content/uploads/2020/06/C19-YRS-Covid-Rehab-screening-tool.pdf>. [1 October 2021]

84. Mandal, S., Barnett, J., Brill, S.E., Brown, J.S., Denny, E.K., Hare, S.S., Heightman, M., Hillman, T.E., Jacob, J., Jarvis, H.C., Lipman, M.C.I., Naidu, S.B., Nair, A., Porter, J.C., Tomlinson, G. S. and Hurst, J.R., 2021, "Long-COVID: A Cross-sectional Study of Persisting Symptoms, Biomarker and Imaging Abnormalities following Hospitalisation for COVID-19," *Thorax*, 76 (4), pp. 396–398. <https://doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818>

85. Notification of the Ministry of Public Health Re: Standards for Hospital Services Using the Telemedicine Service System B.E. 2021, Government Gazette, February 1, 2021, Volume 138, Special Section 23 D, p. 6. (In Thai)

86. Announcement of the Medical Council of Thailand No. 54/2563 Regarding the Practice Guidelines for Telemedicine or Telemedicine (Telemedicine) and Online Clinic, July 9, 2021. (In Thai)