

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถาม ทำยบบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามทำยบบทความใน website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2563

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2564

ภญญ. สรวมชีพ, ภ.บ.,

General Residency in Pharmacotherapy

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด

ศุภัตต์ ชุมนุวัฒน์, ภ.บ., Pharm.D., BCPS.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)

e-mail: supatat.chu@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 มีการระบาดของ coronavirus สายพันธุ์ใหม่ (SARS-CoV-2) ในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ทำให้เกิดโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง จนเป็นสาเหตุให้องค์การอนามัยโลกต้องประกาศภาวะฉุกเฉินทางโรคระบาด ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้ตั้งชื่อโรคติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ว่า COVID-19 ประเทศไทยเป็นหนึ่งในประเทศที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่นเดียวกัน จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 6 เมษายน 2563 มีผู้ติดเชื้อสะสมในประเทศไทยจำนวน 2,220 ราย รักษาหายแล้ว 793 ราย และมีผู้เสียชีวิตสะสม 26 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 1.17 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด ตามแนวทางเวชปฏิบัติของกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) มีคำแนะนำให้ใช้ยา chloroquine เป็นหนึ่งในสูตรยารักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจาก SARS-CoV-2 ซึ่งปัจจุบันงานวิจัยด้านประสิทธิภาพของยา chloroquine ในการรักษาโรคติดเชื้อ SARS-CoV-2 กำลังอยู่ในช่วงดำเนินการวิจัย แต่ในด้านความปลอดภัยและข้อมูลจากการใช้นั้นถือว่า ยา chloroquine มีข้อมูลอยู่มากพอสมควรจากการที่ยานี้ถูกใช้รักษาโรคมาลาเรียและโรคอื่นมานานกว่า 80 ปีแล้ว เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยจึงควรทราบข้อมูลของยา chloroquine เพื่อจะได้เฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยซึ่งจำเป็นต้องได้รับยานี้

คำสำคัญ: chloroquine, SARS-CoV-2, COVID-19

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกของยา chloroquine ที่ทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาโรค COVID-19
2. อธิบายความปลอดภัยของยา chloroquine ประกอบการพิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรค COVID-19
3. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา chloroquine ประกอบการดูแลและติดตามผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้

บทนำ

Chloroquine (CQ) ได้รับการคิดค้นเพื่อใช้รักษาโรคมาลาเรีย และยังถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหรือความผิดปกติอื่นๆ ด้วย เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) หรือ rheumatoid arthritis (RA) และล่าสุด ในช่วงของการระบาดของเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ที่ก่อให้เกิดโรค COVID-19 ได้มีการนำ CQ มาใช้เป็นยารักษาโรค COVID-19 ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและยาสูตรผสม ตามที่ระบุไว้ในแนวทางการรักษาของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ด้วยเหตุนี้ บุคลากรสาธารณสุขจึงควรทราบถึงคุณสมบัติของยา และข้อควรระวังของการใช้ยาเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสมต่อไป

กลไกการออกฤทธิ์^{1, 2}

CQ เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อน สามารถกระจายตัวเข้าไปในเซลล์ต่างๆ ได้ดี กลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของ CQ ในการยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แบ่งเป็น 3 ลักษณะ ดังนี้

1. ยับยั้งการผ่านของไวรัสเข้าสู่เซลล์ ซึ่งปกติเกิดขึ้นจากการที่ spike protein ของเชื้อไวรัสไปจับกับตัวรับชนิด angiotensin converting enzyme-2 (ACE2 receptor) ทำให้เชื้อไวรัสผ่านเข้าเซลล์ได้ สำหรับ CQ จะสามารถเกิด glycosylation กับ ACE2 receptor ซึ่งจะเป็นการปิดกั้นการจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัสกับตัวรับ ทำให้ไวรัสไม่สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ นอกจากนี้ CQ ยังจับกับ sialic acids บนผิวเซลล์ใกล้เคียง กับ ACE2 receptor ส่งผลให้การจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัส และ ACE2 receptor ของ host cell ทำได้ยากขึ้น อีกทั้งยังมีข้อมูลว่า CQ สามารถยับยั้งการแสดงออกของ phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมกระบวนการ endocytosis ที่ไวรัส

ใช้ในการผ่านเข้าสู่เซลล์ได้เช่นกัน

2. ยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนของไวรัส (replication) จากคุณสมบัติความเป็นต่างของยา CQ ที่เมื่อกระจายเข้าเซลล์แล้ว จะทำให้สภาวะภายในเซลล์เป็นต่างมากขึ้น ส่งผลรบกวนการทำงานของ endosome ซึ่งไวรัสอาศัยในกระบวนการผ่านเข้าเซลล์ และรบกวนการทำงานของ lysosome ซึ่งใช้ในการสลาย endosome เพื่อให้มีการปล่อยสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสภายในเซลล์ก่อนจะเริ่มกระบวนการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนต่อไป

3. ทำหน้าที่เป็นตัวนำพา zinc (zinc ionophore) เข้ามาในเซลล์ การที่มี zinc ในเซลล์เพิ่มมากขึ้น อาจส่งผลต่อกระบวนการสร้างโปรตีนของไวรัส ผ่านการรบกวนการทำงานของเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) จึงมีผลต่อการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส^{3, 4}

นอกจากนี้ CQ ยังมีผลลดการกระตุ้นและการหลั่ง inflammatory cytokines หรือ proinflammatory cytokines ต่างๆ เช่น interleukin-1 (IL-1), IL-6 รวมถึง tumor necrosis factor (TNF) ได้⁵ ดังนั้น ยานี้จึงอาจส่งผลดีในการลดโอกาสการเกิด multiorgan failure จากภาวะ cytokine storm ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง⁶ ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของ CQ ดังข้างต้น จึงทำให้ CQ ซึ่งเป็นยาเก่า มีราคาถูก มีความน่าสนใจสำหรับนำไปใช้รักษา SARS-CoV-2 ต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์ของยา CQ⁷⁻¹⁰

Absorption¹¹

การดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารนั้นเกิดขึ้นเร็ว แต่มีความแปรผันของค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง (ร้อยละ 67-114) ภาวะทุพโภชนาการไม่มีผลต่อการดูดซึมยา แต่การ

รับประทานยาพร้อมเครื่องดื่มที่ความเป็นกรดสูง มีแนวโน้มจะลดการดูดซึมของยาได้ คาดว่าเกิดจากการที่ยาถูก protonate ทำให้ยาบางส่วนไม่สามารถถูกดูดซึมได้ (อ้างอิงจากการรับประทานยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม ซึ่งเทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ครั้งเดียว)

จากการศึกษาการให้รับประทานยา CQ พร้อมอาหาร พบว่า อาจมีแนวโน้มจะเพิ่ม AUC (area under the concentration-time curve) ของยาได้ โดยระยะเวลาที่ระดับยาในพลาสมาถึงระดับสูงสุดไม่แตกต่างกัน คือ ประมาณ 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยา CQ phosphate ขนาด 1000 มิลลิกรัม (CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม) ระดับยาในพลาสมา สูงสุดเท่ากับ 0.75-2.50 ไมโครโมลาร์ และ 1.59-4.47 ไมโครโมลาร์ สำหรับการรับประทานตอนท้องว่าง และการรับประทานพร้อมมื้ออาหาร ตามลำดับ ซึ่งเป็นอาหารที่มีร้อยละของพลังงานมาจากคาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันอยู่ที่ร้อยละ 71, 13 และ 16 ตามลำดับ โดยคาดว่าสัดส่วนของอาหารในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นคาร์โบไฮเดรต ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้กระบวนการดูดซึมยาเกิดได้ดีขึ้น

Distribution

ยามีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) อยู่ในช่วง 200-800 ลิตรต่อกิโลกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ระหว่าง 20-60 วัน และมีการกำจัดยาออกจากร่างกายทั้งหมด (total body clearance)

อยู่ในช่วง 0.7-1 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

ยามีการกระจายตัวอยู่ในเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งหากเปรียบเทียบกับแล้ว ความเข้มข้นของยา และเมแทบอลิต์ใน whole blood จะมีความเข้มข้นมากกว่าในพลาสมาถึง 5-10 เท่า ดังนั้น การพิจารณาระดับยา จึงควรทราบถึงชนิดของสิ่งส่งตรวจที่ใช้ด้วย เพื่อให้เกิดการแปลผลที่เหมาะสม นอกจากนี้ ยายังมีการกระจายตัวตามอวัยวะอื่นได้ดีกว่าในเลือด เช่น ปอด ตับ หัวใจ กระเจกตา น้ำเลี้ยงตา หรือเนื้อเยื่อที่มี melanin มาก เช่น ผิวหนัง

จากรายงานชันสูตรหลังเสียชีวิตของผู้หญิง อายุ 33 ปี ที่รับประทานยา CQ ไม่ทราบขนาด ประมาณ 12 เม็ด ถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน และเสียชีวิตใน 24 ชั่วโมงต่อมา พบว่า ระดับยา CQ ในเลือดหลังเสียชีวิตเท่ากับ 1.6 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร ส่วนระดับยา CQ ในน้ำคัตหลังและอวัยวะต่างๆ แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นการช่วยยืนยันว่ายา CQ มีการกระจายตัวสูงมาก โดยเฉพาะที่ปอด ซึ่งมีระดับยาสูงกว่าในเลือดอย่างน้อย 2.375 เท่า จึงเป็นข้อมูลที่จะช่วยสนับสนุนในการนำเอายา CQ มาใช้สำหรับการรักษา COVID-19 ได้

อย่างไรก็ตาม การใช้ยา CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ในการรักษา SARS-CoV-2 จะให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 1.62 ไมโคร-

ตารางที่ 1 อัตราส่วนของ CQ base ในอวัยวะอื่นต่อระดับ CQ base ในเลือดหลังเสียชีวิต¹²

อวัยวะ	อัตราส่วน CQ ในอวัยวะ 100 กรัม หรือ 100 มิลลิลิตร ต่อระดับ CQ ในเลือด 100 มิลลิลิตร
ปัสสาวะ	1.25
ปอด	2.375
ตับ	10.94
ไต	4.38
หัวใจ	3.56
สมอง	1

โมลาร์ ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่า ระดับยา CQ ในเนื้อเยื่อปอดจริงอาจไม่ได้สูงถึง 103.383 ไมโครโมลาร์ จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Yao และคณะ¹³ พบว่า การเพิ่มขนาด CQ ต่อครั้งอาจทำให้ระดับยา CQ ในพลาสมาเพิ่มขึ้น แต่บ่งชี้ไม่ได้ว่ายาจะไปสะสมที่เนื้อเยื่อปอดมากขึ้นเท่าไร

Metabolism¹⁴

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C8 และ CYP2D6 เป็นหลัก ระดับยา CQ ในเลือดอาจมีความแตกต่างกันไปได้บ้างจากความแปรผันทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคล ซึ่งผลกระทบจากลักษณะความแปรผันทางพันธุกรรมที่อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา CQ นั้นยังไม่พบรายงานที่ชัดเจน และยังไม่ทราบว่าต้องมีการปรับขนาดตามความแปรผันทางพันธุกรรมหรือไม่

Excretion

ยาถูกขับออกทางปัสสาวะโดยอาศัยกลไก active secretion ที่ท่อไตเป็นส่วนใหญ่ทั้งในรูปแบบยาเดิมและเมแทบอลิต์¹⁵ มีส่วนน้อยที่ถูกขับทางอุจจาระ (ประมาณร้อยละ 5-10) การเพิ่มความเป็นกรดในปัสสาวะมีแนวโน้มจะเพิ่มการขับออกของยาได้ แต่ยังไม่มียารายงานทางคลินิกสำหรับการทำให้ปัสสาวะเป็นกรดเพื่อเร่งขับ CQ ออกจากร่างกาย ในกรณีที่เกิดพิษในระยาระดับพลาสมา

หลักฐานทางวิชาการของยา CQ ในการรักษา SARS-CoV-2

ปัจจุบันข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ CQ ในการรักษา COVID-19 มาจากการศึกษาชนิด *in vitro* เป็นหลัก ในขณะที่การศึกษาทางคลินิก ยังอยู่ในขั้นตอนการขออนุมัติหรือรวบรวมผู้ป่วย ซึ่งยังไม่เสร็จสมบูรณ์ดี ดังนั้น บทความนี้จึงสรุปข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CQ ที่มีอยู่จำนวน 2 การศึกษา ดังนี้

1. Wang และคณะ¹⁶ ได้ทดสอบ Vero E6 cells

(ATCC-1586) ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยยาต่างๆ และพบว่า CQ มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง SARS-CoV-2 ด้วย EC50 (half-maximal effective concentration) เท่ากับ 1.13 ไมโครโมลาร์ มีค่า CC50 (half-cytotoxic concentration) มากกว่า 100 ไมโครโมลาร์ ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการใช้ CQ รักษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2

2. Yao และคณะ¹³ ได้ทดสอบผลของ CQ และ hydroxychloroquine (HCQ) ต่อ SARS-CoV-2 infected Vero cells และตั้งสมมุติฐานด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK model) โดยเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างระดับยาต่ำสุดในเนื้อเยื่อปอดต่อ EC50 (ratio of the free lung trough concentration to the *in vitro* EC50 value, RLTEC) พบว่า การใช้ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน มีค่า RLTEC เท่ากับ 2.38, 5.92, 18.9 และ 40.7 ในวันที่ 1, 3, 5 และ 10 ตามลำดับ โดยมีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง แสดงประสิทธิผลในวันที่ 5 ของการรักษา จึงอาจคาดเดาได้ว่า ขนาดยา CQ ที่ให้ประสิทธิผลนั้น ต้องมีค่า RLTEC ไม่น้อยกว่า 18.9 ซึ่งหากเทียบจากการศึกษาฉบับนี้ที่ใช้ EC50 = 5.47 ไมโครโมลาร์ อาจแปลความได้ว่า ต้องมีระดับยา CQ ต่ำสุดในเนื้อเยื่อปอดไม่น้อยกว่า 103.383 ไมโครโมลาร์ (หรือ 33.072 มิลลิกรัมต่อลิตร) จึงจะมีโอกาสเกิดประสิทธิผลในการรักษา

จากประสิทธิภาพของ CQ ต่อ SARS-CoV-2 จึงเกิดมติเห็นชอบจากที่ประชุมของผู้เชี่ยวชาญในเมือง Guangdong ประเทศจีน แนะนำให้ใช้ CQ phosphate ในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบจาก SARS-CoV-2 ทั้งในระดับ mild, moderate และ

severe ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากยังไม่มีการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง¹⁷

นอกจากนี้ กระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคปอดบวมจาก SARS-CoV-2 ซึ่งมีคำแนะนำให้ใช้ยา CQ phosphate เป็นทางเลือกในการรักษาโรคปอดบวมจาก SARS-CoV-2 โดยขนาดยาแนะนำในผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม คือ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน แต่ในผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม ให้ใช้ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 แล้วตามด้วย CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 3-7 ซึ่งขนาดยาดังกล่าวนี้นี้เป็นคำแนะนำที่ระบุอยู่ในเวชปฏิบัติฉบับปรับปรุงครั้งที่ 7 ซึ่งได้รับการแปลและเผยแพร่เมื่อวันที่ 3 มีนาคม 2563¹⁸

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Rana และคณะ¹⁹ พบว่ามีการนำ CQ มาใช้ในการรักษาหรือป้องกัน SARS-CoV-2 ในผู้ป่วยแล้ว โดยเริ่มมีการลงทะเบียนงานวิจัยตั้งแต่วันที่ 23 มกราคม 2563 และขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนดำเนินการวิจัยรวมทั้งสิ้น 14 งานวิจัย (รวมงานวิจัยที่เป็นภาษาจีน) โดยผู้ทบทวนวรรณกรรมได้ทบทวนขนาดยา CQ phosphate ที่ใช้ในงานวิจัยพบว่า ขนาดยาน้อยที่สุดที่ใช้ คือ CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 แล้วตามด้วย CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 3-5 รวมระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้น 5 วัน และขนาดยามากที่สุดที่ใช้ คือ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา oseltamivir รวมระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้น 42 วัน

ดังนั้น จากหลักฐานทางวิชาการที่กล่าวมา การใช้ CQ ในการรักษา SAR-CoV-2 นั้น ขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยเพื่อหาประสิทธิภาพและ

ความปลอดภัยที่เหมาะสม ดังนั้น ควรใช้ CQ ตามขนาดที่มีการแนะนำ และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา²⁰

การใช้ CQ มีมาอย่างยาวนานตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันสำหรับการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อโปรโตซัว เช่น มาลาเรีย หรือใช้ในโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น SLE, RA ซึ่งมีขนาดยาและระยะเวลาการรักษาแตกต่างกันออกไป ในด้านของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานั้น เป็นสิ่งที่เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถเฝ้าระวังการเกิดและสามารถให้การจัดการได้อย่างสมเหตุสมผล ด้วยเหตุที่ใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 นั้น เป็นข้อบ่งชี้ใหม่ มีขนาดยาและระยะเวลาในการรักษาแตกต่างไปจากข้อบ่งชี้เดิม แต่อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้นนั้น น่าจะสามารถเทียบเคียงกับรายงานในอดีตได้ ทำให้สามารถเฝ้าระวังได้อย่างรอบด้าน

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด²¹⁻²⁴

CQ ส่งผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ CQ สามารถปิดกั้น potassium channel, sodium channel และมีผลต่อความดันโลหิตด้วยกลไกปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha blocker) ได้ ความเข้มข้นของ CQ ที่ใช้ในการยับยั้ง hERG (human ether-a-go-go relate gene) K⁺ channel ซึ่งเป็นตัวรับโพแทสเซียมที่ผิวเซลล์ได้ร้อยละ 50 (50% inhibitory concentration, IC50) คือ มากกว่า 8.4 ไมโครโมลาร์ แต่เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และการเกิดหัวใจเต้นผิดปกติแบบ torsades de pointes อาจเกิดก่อนที่จะมีการยับยั้ง potassium channel ได้ถึงร้อยละ 50

จากการทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ-

ประทาน CQ วันละ 1 ครั้ง ขนาด 600, 600 และ 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ (คิดตาม CQ base) พบว่า มีค่า QTc เพิ่มขึ้นจาก baseline 16 มิลลิวินาที หลังรับประทานยาขนาดแรกผ่านไป 4 ชั่วโมง และค่า QTc เหลือเพิ่มขึ้นจาก baseline เป็น 27 มิลลิวินาที หลังจากรับประทานยาในวันที่ 2 โดยทิศทางของการเพิ่มขึ้นของ QTc นั้นอาจสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดสูงสุด (peak whole blood concentration)²¹ คือ 2.5 และ 3.5 ไมโครโมลาร์ ในวันที่ 1 และ 2 ตามลำดับ โดยที่อาสาสมัครไม่ได้แสดงอาการผิดปกติ (QTc interval ของอาสาสมัครยาวที่สุด คือ 442 มิลลิวินาที หลังจากรับประทานยาขนาดที่ 2)

จากข้อมูลดังกล่าวมา เมื่อนำ CQ มาใช้ในขนาดที่กรมการแพทย์แนะนำ (ฉบับปรับปรุง วันที่ 8 เมษายน 2563) คือ 300 มิลลิกรัม (CQ base) วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5-10 วันนั้น มีระยะเวลาที่นานกว่าที่เคยมีการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี แต่จากการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ที่ทำในประเทศบราซิลพบว่า กลุ่มที่ได้รับ CQ base 450 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ซึ่งสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ของไทย) เป็นเวลา 10 วัน มีผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่มี QTc interval ยาวกว่า 500 มิลลิวินาที แต่การศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา azithromycin ร่วมด้วย ซึ่งการเกิด QTc prolongation ที่พบอาจไม่ได้เกิดจาก CQ เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม แม้ขนาดยาที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ของไทยจะต่ำกว่าขนาดยาของการศึกษาในประเทศบราซิล แต่มีโอกาสในการเกิด QTc prolongation อยู่ โดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง หรือได้รับยาที่ส่งผลให้เกิด QTc prolongation ร่วมด้วย โดยเฉพาะยา azithromycin ดังนั้น จึงควรพิจารณาตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) เป็นเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยทุกรายที่จะเริ่มใช้ CQ และติดตามเป็นระยะ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องใช้ยานานกว่า 5 วัน ซึ่งระดับยาใน

เลือดและการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เริ่มคงที่แล้ว

ในด้านของกลไกที่เกี่ยวข้องกับการลดความดันโลหิตนั้นพบว่า อาจเกิดจากการที่ยามีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha receptor) ซึ่งจากรายงานพบว่าการใช้ CQ แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว โดยสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้ด้วยการยืดระยะเวลาหยดยาให้นานขึ้น แต่ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจากรูปแบบของยาชนิดรับประทานซึ่งมีระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำกว่าแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 4 เท่า จึงมีโอกาสน้อยมากที่ยา CQ base รูปแบบรับประทานในขนาด 600 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จะมีผลทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร²⁵

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเสีย และไม่สบายท้อง เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยสำหรับผู้ที่ใช้ยา CQ (มากกว่าร้อยละ 20) ซึ่งเกิดจากการระคายเคืองทางเดินอาหารของตัวยาเอง โดยพบได้ตั้งแต่การรับประทานในขนาด 150 มิลลิกรัมของ CQ base อาการดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้เอง รวมถึงสามารถบรรเทาหรือป้องกันได้โดยการรับประทานพร้อมอาหาร แม้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงแต่อาจส่งผลสำคัญให้คนไข้ขาดความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งเภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยซึ่งได้รับยา CQ ต้องอธิบายและแนะนำผู้ป่วยในประเด็นนี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อการมองเห็น²⁶⁻²⁸

การใช้ยา CQ ส่งผลกระทบต่อตา โดยอวัยวะหลักที่มักได้รับผลกระทบ คือ กระจกตา (cornea), ciliary body และจอประสาทตา (retina) สำหรับที่กระจกตาด้วยยา CQ จะสะสมที่กระจกตาจนสามารถสังเกตเห็นได้ อาจเกิดได้ภายในระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากใช้ยา แต่มักไม่ได้ส่งผลกระทบต่อการมองเห็น และสามารถหายไปเองได้เมื่อเวลาผ่านไป

บริเวณ ciliary body ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อที่ตา โดยปกติแล้วมีหน้าที่ปรับเลนส์รับแสงเพื่อโฟกัสภาพที่ตาให้สามารถมองเห็นได้ชัดเจน เมื่อตัวยา CQ ไปสะสมบริเวณ ciliary body จะทำให้มัดกล้ามเนื้อบริเวณนี้ทำงานผิดปกติ ไม่สามารถโฟกัสภาพได้ชัดเจน ทำให้รู้สึกคล้ายกับว่ามองเห็นภาพไม่ชัด ซึ่งอาการนี้สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่การได้รับยาขนานแรกในขนาดตั้งแต่ 150 มิลลิกรัมของ CQ base แต่สามารถหายได้เองเมื่อหยุดยา

ส่วนที่จอประสาทตานั้น เนื่องจากตัวยาสามารถสะสมที่เนื้อเยื่อได้ดี จึงเข้าไปสะสมได้ใน melanin ของจอประสาทตา และมีผลทำให้โครงสร้างของจอประสาทตา คือ rod cell และ cone cell เสียหายแบบถาวร ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้จอประสาทตาเสียหายจากการได้รับยา CQ คือ ปริมาณการใช้ยาสะสม (cumulative dose) รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งในกรณีที่ใช้ยาในปริมาณรวมน้อยและระยะเวลาสั้นกว่า 5 ปี โอกาสเกิดการทำลายของจอประสาทตาพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

สังเกตได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อการมองเห็นจากการใช้ยา CQ นั้น มีแนวโน้มจะเกิดกับการใช้ยาระยะยาวเป็นหลัก โอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงต่อการมองเห็นสำหรับการใช้รักษา COVID-19 อาจจะมีน้อย เภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขควรให้คำแนะนำแก่คนไข้ว่า การมองภาพไม่ชัด เป็น

อาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นได้ จะหายไปเองเมื่อหยุดใช้ยา ไม่เกิดเป็นผลเสียถาวร แต่อย่างไรก็ตามการติดตามยังเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการของยา CQ ที่มากขึ้น รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่น หรือในผู้ที่มีความผิดปกติของการมองเห็นอยู่เดิม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท²⁹

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทที่พบบ่อยจากการใช้ยา CQ คือ เวียนศีรษะ บ้านหมุน และปวดหัว ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นได้บ่อย และสามารถเกิดขึ้นได้หลังจากรับประทานยาขนานแรก อาการเหล่านี้สามารถหายได้เองเมื่อรับประทานยาต่อเนื่อง ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่คาดว่าอาจมาจากการที่ยามีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ซึ่งยังไม่มีรายงานอาการรุนแรงทางระบบประสาทที่เกิดจากการใช้ CQ ในรูปแบบรับประทาน

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อและผิวหนัง³⁰

คาดว่าเกิดจากการที่ยาสะสมอยู่ในเซลล์และรบกวนกระบวนการทำงานของเซลล์ อ้างอิงจากรายงานที่มีการเกิดอาการชา แขนขาอ่อนแรง ในผู้ป่วยที่ใช้ยามานาน 5-7 เดือน และอาการสามารถหายเองหลังจากหยุดใช้ยา กรณีปัญหาการเกิดผิวหนังเปลี่ยนสี คาดว่าน่าจะมาจากยาไปสะสมที่เซลล์สร้างเม็ดสี และกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ โดยมากปัญหานี้มักพบ

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อจอประสาทตา (retina) จากการใช้ยา chloroquine

ปัจจัยหลัก	• ใช้ยามานานกว่า 5 ปี • ใช้ยาขนาดสะสมรวม (cumulative dose) มากกว่า 460 กรัม • ใช้ยาขนาดต่อวันมากกว่า 250 มิลลิกรัม หรือ มากกว่า 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ideal body weight) • มีปัญหาเรื่องตับหรือไตทำงานบกพร่อง
ปัจจัยอื่น	• ผู้ป่วยสูงอายุ • มีโรคผิดปกติที่ตาอยู่เดิม โดยเฉพาะบริเวณ macular และ retina ะ

ในผู้ที่ไข้ในระยยาว เช่น 5 ปี นับจากเริ่มไข้ฯ ดังนั้น โอกาสในการเกิดปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อและผิวหนังจากการใช้ CQ ในขนาดที่เหมาะสมเพื่อรักษา COVID-19 จึงมีน้อยมาก แต่อาการที่พบมากเกี่ยวกับผิวหนังในผู้ไข้ฯ CQ คือ อาการคันตามผิวหนังคล้ายแมลงกัด คาดว่ามาจากการที่ยาสะสมที่ชั้นผิวหนังแล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านระบบ histamine หรือรบกวนการทำงานของระบบประสาทโดยตรง มีโอกาสเกิดได้ประมาณร้อยละ 22 จากการใช้ CQ รักษาโรคมาลาเรียเป็นระยะเวลา 3 วัน ซึ่งอาการคันตามผิวหนังนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์หนึ่งที่ต้องอธิบายให้คนไข้เข้าใจ เพื่อป้องกันการไม่ร่วมมือในการไข้ฯ และเข้าใจผิดว่าเป็นอาการแพ้ยา

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลัน³¹

มีรายงานว่า การใช้ CQ มีโอกาสทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ แม้ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนในมนุษย์ แต่ข้อมูลจากสัตว์ทดลองมีรายงานว่า ยาส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของอินซูลินในเซลล์กล้ามเนื้ออยู่ได้นานขึ้น มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงได้ดีขึ้น อีกทั้งมีรายงานกรณีศึกษาของผู้ที่ได้รับยา CQ แล้วเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันได้อยู่บ้าง แม้ยังไม่มีหลักฐานที่สามารถระบุความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันกับการใช้ CQ แต่เนื่องจากการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้น การติดตามระดับน้ำตาลในเลือดหรืออาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสำหรับผู้ป่วยในนั้นเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เคยมีประวัติระดับน้ำตาลในเลือดต่ำมาก่อน หรือคุ้ระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี หรืออาจมีการไข้ฯอื่นร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องควรให้ความสำคัญกับการประสานรายการยาในผู้ป่วยทุกราย เพื่อพิจารณาและเสนอแพทย์ให้หยุดยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน

หรือปรับเปลี่ยนขนาดยาที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะนี้เพิ่มขึ้นได้ด้วยเช่นกัน

Toxicokinetics ของยา CQ³²

สำหรับรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษจากการไข้ฯ CQ ในขนาดสูงนั้น เนื่องจากในขณะนี้ยา CQ สำหรับการไข้ฯใน SARS-CoV-2 ยังอยู่ในช่วงกำลังดำเนินงานวิจัย จึงต้องใช้ข้อมูลเทียบเคียงความเป็นพิษและอาการไม่พึงประสงค์จากหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่เดิมในการรักษาโรคมาลาเรียหรือโรคในระบบภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 3) รวมถึงจากรายงานกรณีศึกษาต่างๆ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้

ความเป็นพิษระยะเฉียบพลัน

จากรายงานความเป็นพิษระยะเฉียบพลันของผู้ไข้ฯ CQ เกินขนาดในรายงานพิษวิทยา คือ ทำให้สับสนกับสัญญาณลดลง จนถึงหมดสติ การมองเห็นผิดปกติ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจหยุดเต้น ระดับโพแทสเซียมต่ำ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรับประทานยา CQ มากกว่า 2 กรัมในครั้งเดียว (ไม่ทราบชนิดเกลือ) และสัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมาประมาณ 7.81 ไมโครโมลาร์ โดยระดับยา CQ ในพลาสมาต่ำสุดที่มีรายงานพิษวิทยา คือ 5.31 ไมโครโมลาร์

ทั้งนี้ จากขนาดยา CQ ที่กรมการแพทย์แนะนำ (ฉบับปรับปรุงวันที่ 8 เมษายน 2563) คือ ขนาดยา 300 มิลลิกรัม ของ CQ base วันละ 2 ครั้ง (หากเทียบเคียงในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 50 กิโลกรัม คิดเป็นขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อขนาน) จึงมีความเป็นไปได้น้อยมากที่จะทำให้เกิดพิษรุนแรงในระยะเฉียบพลัน และระดับยาสูงสุดในการเลือกน่าจะอยู่ที่หลังขนานสุดท้ายประมาณ 1-6 ชั่วโมง ดังนั้น อาการไม่พึงประสงค์จากความความเป็นพิษระยะเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดจึงควรจะมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยหลังจากผ่านช่วงเวลาที่มียาสูงสุดในการเลือกไปแล้ว ดังนั้น หากผู้ป่วยไม่มีอาการหรือเงื่อนไขอื่นที่ต้องเฝ้าระวัง อาจพิจารณาเฝ้าระวังการเกิดพิษเฉียบพลันจาก

ตารางที่ 3 ขนาดของยา chloroquine (CQ) ที่มีการใช้ในขนาดสูง และรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

การศึกษา	ประชากร	ขนาดยาที่ใช้	ระดับยาสูงสุดในเลือดที่วัดได้	อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงาน
Ursing J (2020) ³³	เด็ก อายุเฉลี่ย 6 ปี	10 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน ต่อด้วย 5 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 3-5 วัน	ระดับยาสูงสุดจาก capillary blood หลังจากรับประทานยาขนาด 10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน เท่ากับ 3.375 มคม. (2.850-3.900) (ไม่ทราบเวลาเจาะเลือดหลังรับประทานยา)	ร้อยละ 80 มีไข้หรือปวดหัว ร้อยละ 40-50 มีอาการอาเจียน ท้องเสีย หรือปวดท้อง โดยอาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และดีขึ้นเมื่อรับประทานยาต่อเนื่องตามแผนการรักษา
Ursing J (2009) ³⁴	เด็ก อายุ 3-6 ปี	6-9 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน	ระดับยาสูงสุดที่ 1 วันหลังจากรับประทานครบ 5 วัน เฉลี่ยเท่ากับ 0.894 มคม. (0.383-1.845)	มากกว่าร้อยละ 80 มีไข้ ร้อยละ 40-50 มีอาการอาเจียนและท้องเสีย ซึ่งอาการดังกล่าวค่อยๆ ลดลงหลังจากรับประทานยาตามแผนการรักษา
Kofoed PE (2002) ³⁵	เด็ก อายุต่ำกว่า 13 ปี (ต่ำสุด 4.8 เดือน)	กลุ่มที่ 1: 10 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 วัน ตามด้วย 5 มก. 1 ครั้ง (รวม 25 มก.) กลุ่มที่ 2: 10 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 วัน ตามด้วย 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 3 (รวม 50 มก.)	ไม่มีการวัดระดับยาสูงสุดในเลือดหลังรับประทาน	หลังจากรับประทานขนาดแรก กลุ่มที่ 1 พบร้อยละ 87 ปวดหัว, ร้อยละ 49 อาเจียน, ร้อยละ 24 ท้องเสีย, ร้อยละ 16 คลื่นไส้, ร้อยละ 11 ค้นตามผิวหนัง ส่วนกลุ่มที่ 2 พบร้อยละ 80 ปวดหัว, ร้อยละ 50 อาเจียน, ร้อยละ 23 ท้องเสีย, ร้อยละ 18 คลื่นไส้, ร้อยละ 5 ค้นตามผิวหนัง โดยทั้งหมดอาการลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป
Na-Bang-chang K (1994) ³⁶	ชายไทย อายุ 18-35 ปี น้ำหนัก 45-68 กก. (ผู้ป่วย 7 คน, อาสาสมัครสุขภาพดี 7 คน)	ที่เวลา 0 = 600 มก. ของ CQ base ให้ตอนท้องว่างช่วงโม่งที่ 6, 24, 48 = 300 มก.ของ CQ base บริหารตอนท้องว่าง รวม 1,500 มก. ของ CQ base (คิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวเท่ากับ 8.8-13.3 มก./กก.)	ระดับยาสูงสุดในอาสาสมัครสุขภาพดี เท่ากับ 2.61 มคม. (2.05-4.96) ส่วนในผู้ป่วย เท่ากับ 4.84 มคม. (3.11-7.65)	3 คน มีอาการเวียนศีรษะ, 13 คน มีอาการปวดหัว และ 6 คน รู้สึกไม่สบายท้อง โดยอาการผิดปกติทั้งหมดเป็นแบบไม่รุนแรง
Gustafsson LL (1983) ³⁷	อาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 20-36 ปี, น้ำหนัก 65-91 กก.	ให้ขนาด 300 มก. ของ CQ base ในรูปแบบ CQ เกลือ phosphate ที่เป็นยาเม็ด (tab), ยาน้ำ (sol) และยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) (ใช้เวลาหยดยานาน 12 นาที) ทั้งหมดเป็นการให้ยาครั้งเดียว	ระดับยาสูงสุดจากยาน้ำ ยาเม็ด และยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เท่ากับ 0.294, 0.319 และ 1.491-3.751 มคม. ตามลำดับ	สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน ไม่มีอาสาสมัครคนใดมีอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาสาสมัครทุกคนเกิดผลข้างเคียง คือ เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน ทรงตัวลำบาก ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากเริ่มให้ยา 10-15 นาที

กก. = กิโลกรัม, มก. = มิลลิกรัม, มคม. = ไมโครโมลาร์

ยา CQ ในระยะเวลา 6 ชั่วโมงหลังบริหารยาขนาดสุดท้าย โดยรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ฉับพลันส่วนใหญ่ที่พบ คือ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย เวียนศีรษะ มองเห็นภาพซ้อน ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่รุนแรง และค่อยๆ ดีขึ้นเรื่อยๆ แม้จะใช้ยาต่อเนื่องก็ตาม เกสเซอร์หรือบุคลากรที่เกี่ยวข้องควรให้คำแนะนำเรื่องนี้กับผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา CQ

นอกจากนี้ หากมีการเพิ่มขนาดยา CQ ที่มากกว่า 600 มิลลิกรัมของ CQ base ต่อครั้ง (หรือ 1,000 มิลลิกรัมของ CQ phosphate ต่อครั้ง) ควรติดตามการเกิดพิษในระยาระดับฉับพลันอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในด้านที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง คือ การรับรู้ตัวของผู้ป่วย คุณภาพการมองเห็น หรือผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ ความผิดปกติในการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตต่ำ จึงควรติดตามระดับโพแทสเซียม คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

ความเป็นพิษสะสมจากการใช้ต่อเนื่อง

เนื่องจากการใช้ยา CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 มีขนาดและระยะเวลาการใช้ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) คือ 300 มิลลิกรัมของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลานานที่สุด 10 วัน ดังนั้น ระดับยาสะสมในคนไข้ คือ ปริมาณทั้งหมด 6 กรัม จึงมีโอกาสน้อยที่จะเกิดพิษสะสมขึ้น

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา³⁸

Pharmacodynamics drug interaction^{38, 39}

จากอาการไม่พึงประสงค์ของยา CQ ต่อหัวใจที่พบได้น้อยมากหากได้รับประทานไม่เกินวันละ 1,000 มิลลิกรัม คือ QTc-prolongation แต่หากได้รับประทานยา CQ ร่วมกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์เสริมกัน เช่น ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ potassium (potassium channel

blocker) หรือปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha blocker) โดยเฉพาะในสูตรยาที่ใช้ในการรักษา SARS-CoV-2 ตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) ที่แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา azithromycin ซึ่งตัวยา azithromycin เองก็เป็นยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QTc-prolongation ได้ด้วย ก็อาจทำให้ความเสี่ยงของการเกิด QTc-prolongation สูงขึ้นได้

จากการศึกษาของ Cook และคณะ³⁹ ที่ทำการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุ 20-60 ปี ด้วยการให้รับประทานยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม) ในวันที่ 1 แล้วต่อด้วย CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 2-3 ร่วมกับยา azithromycin ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ที่เริ่มให้ตั้งแต่วันที่ 1-3 เปรียบเทียบกับการใช้ยา CQ เดียว พบว่า ยาทั้งสองไม่ส่งผลกระทบต่อปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งกันและกัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการของระบบทางเดินอาหาร โดยกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันมีอาการท้องเสียรุนแรง 1 คน ส่วนเรื่อง QTc-prolongation พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาสองชนิดร่วมกัน มีค่า QTc เพิ่มขึ้นในวันที่ 3 ของการใช้ร่วมกันเฉลี่ย 19.9 มิลลิวินาที เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ CQ เดียว คือ เฉลี่ย 13.7 มิลลิวินาที ซึ่งแม้ว่าผลในเชิงสถิติจะถือว่าไม่มีนัยสำคัญ แต่การใช้ในคนไข้ที่อายุมากกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยภาวะวิกฤติ หรือมีโรคหัวใจร่วมด้วย ก็อาจทำให้เกิดอาการ QTc-prolongation ได้ จึงควรพิจารณาเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

Pharmacokinetics drug interaction

• P-glycoprotein⁴⁰

รายงานกรณีศึกษา⁴¹ ในผู้ชาย อายุ 51 ปี ที่มีประวัติปลูกถ่ายไต รับประทานยา cyclosporin อยู่เดิม รับประทาน CQ ขนาด 900 มิลลิกรัม (ไม่

ระบุรูปแบบเกลือ) ในวันที่ 1 และขนาด 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 2-3 พบว่า ระดับยา cyclosporin ในเลือดสูงขึ้นประมาณ 3 เท่าในเวลา 48 ชั่วโมงหลังรับประทาน CQ และระดับยา cyclosporin กลับเข้าสู่ระดับเดิมในวันที่ 10 แม้ว่าจะไม่ทราบกลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่แน่ชัด แต่คาดว่าอาจเกิดผ่านการขัดขวาง p-glycoprotein ที่มีผลให้ลดการขับออกของยา cyclosporin ทำให้ระดับ cyclosporin ในเลือดสูงขึ้น ดังนั้น หากต้องการใช้ยา CQ ร่วมกับยา cyclosporin ควรมีการตรวจวัดระดับยา cyclosporin ก่อนเริ่มให้ยา CQ และติดตามระดับยา cyclosporin ในเลือดอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา CQ

- Cytochrome P450 (CYP)

CQ ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C8, CYP3A4 และ CYP3A5 มีรายงานว่า CQ อาจมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6³¹ จากการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียวตอนท้องว่าง ร่วมกับยา cimetidine ขนาด 400 มิลลิกรัม พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยา CQ เพิ่มขึ้นจาก 3.11 วัน เป็น 4.62 วัน⁴² ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 ของ cimetidine ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา CQ ร่วมกับ cimetidine หรืออาจครอบคลุมไปถึงยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ด้วย

ทั้งนี้ ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน พ.ศ. 2563) ได้แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir ซึ่งยา ritonavir เป็น strong CYP3A4 inhibitor ทั้งนี้ จากหลักฐานการใช้ยา CQ ร่วมกับยา ritonavir ที่ส่วนใหญ่เป็นหลักฐานในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองในเชิงเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามาลาเรีย พบว่า การให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันส่งผลดีในการรักษา ทั้งนี้ หากพิจารณาความเป็นไปได้จากการที่ยา ritonavir

ยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งอาจทำให้ระดับยา CQ สูงขึ้น จึงควรเฝ้าระวังการเกิดพิษในระบะดับปื้น โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและอาการข้างเคียงในการมองเห็น

จากการศึกษาของ Sagara และคณะ⁴³ เกี่ยวกับการรักษามาลาเรียในชาวแอฟริกา อายุประมาณ 18-44 ปี น้ำหนักประมาณ 60 กิโลกรัม พบว่า การใช้ยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม ร่วมกับ azithromycin ขนาด 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 วัน คนไข้ส่วนใหญ่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ได้ มีเพียง 3 คนจาก 114 คนที่ทนอาการข้างเคียงไม่ได้ เนื่องจากมีอาเจียน เวียนศีรษะ และมีอาการคันตามผิวหนัง

อย่างไรก็ตาม รายการยาข้างต้นเป็นเพียงรายการยาที่อาจพบได้บ่อย หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา CQ ในปัจจุบันมีแหล่งข้อมูลที่รวบรวมรายละเอียดการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยารักษา COVID-19 ที่ชื่อว่า “COVID-19 Drug Interactions” ให้บริการโดย University of Liverpool ซึ่งไม่เสียค่าใช้จ่าย (เว็บลิงค์: <https://www.covid19-druginteractions.org/>) โดยเภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถเข้าไปทำการสืบค้นข้อมูลและรายละเอียดเพิ่มเติมได้ อันจะเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานต่อไป

ขนาดยาที่ใช้^{19, 44, 45}

จากการระบาดของ SARS-CoV-2 ในเดือนธันวาคม 2562 ปัจจุบันยังไม่มียาเฉพาะที่มีหลักฐานชัดเจนในการรักษาโรคนี้ และจากข้อมูลการศึกษาของ SARS-CoV ที่ทำให้เกิดโรคซาร์ส (SARS) ปรากฏหลักฐานว่า CQ มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้⁴⁶ ทำให้มีการศึกษาต่อยอดใน SARS-CoV-2 ซึ่งพบว่า CQ สามารถยับยั้งเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง^{47, 48} สอดคล้องกับการศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิง

สรีรวิทยา (physiologically-based pharmacokinetic หรือ PBPK model)^{13, 16}

ขนาดยา CQ ที่กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขแนะนำให้ในแนวทางการรักษา เป็นขนาดยาของ CQ phosphate ซึ่งยาเม็ด CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม เทียบเคียงกับ CQ base 300 มิลลิกรัม (คิดเป็นร้อยละ 60) แต่เนื่องจาก CQ เองมีจำหน่ายในเกลือหลายรูปแบบ เช่น sulfate, hydrochloride ดังนั้น เมื่อพิจารณาข้อมูลขนาดยาจากแหล่งข้อมูลต่างๆ บุคลากรสาธารณสุขควรพิจารณาให้แน่ชัดว่าขนาดยาที่สืบค้นได้เป็นขนาดยาในรูปแบบเกลือใด เพราะหากมีการใช้ CQ ในรูปแบบเกลือชนิดอื่น อาจมีปริมาณ CQ base เปลี่ยนไปได้

คำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุขในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563)

แนะนำให้ใช้ CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง หรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงที่แสดงถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และแนะนำให้รับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5-10 วัน ร่วมกับยาต้านไวรัสและยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเป็นส่วนประกอบในสูตรการรักษาหากมีอาการปอดอักเสบรุนแรง

ขนาดยาที่แนะนำโดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (centers for disease control and prevention [CDC]) ของประเทศเนเธอร์แลนด์⁴⁹

- วันที่ 1: CQ phosphate ขนาดโดม (loading dose) 1,000 มิลลิกรัม ตามด้วย CQ phosphate 500 มิลลิกรัม หลังจากให้ยาขนาดโดมไป 12 ชั่วโมง

- วันที่ 2-5: CQ phosphate 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และหยุดยาในวันที่ 6 เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์

แนวทางเวชปฏิบัติของรัฐบาลจีน¹⁸

- ผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม: แนะนำ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน

- ผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม: แนะนำ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 ตามด้วย CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 3-7

การใช้ยาในผู้ป่วยสถานะพิเศษที่ควรพิจารณา

สตรีที่มีครรภ์

CQ จัดเป็นยาที่อยู่ใน Pregnancy category C แม้ว่าจะมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า CQ ทำให้เกิดการแท้งขณะตั้งครรภ์ได้ แต่จากการใช้ในมนุษย์ ยังไม่พบรายงานปัญหาต่อทารกในครรภ์จากการใช้ยาขนาด 250 มิลลิกรัมต่อวัน

Salman และคณะ⁵⁰ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic) หรือ PBPK model ของการใช้ CQ base ขนาด 450 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate 750 มิลลิกรัม) เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับ azithromycin ขนาด 2 กรัม ใน 2 วันแรก พบว่า ระดับยา CQ และเมแทบอลิต์ของยา คือ desethyl-CQ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ทั้งนี้คาดว่าเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ที่มากขึ้นร่วมกับมีการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ CYP2D6 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่รับผิดชอบในการเมแทบอลิซึมยา CQ เพิ่มขึ้น และมีสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารที่เปลี่ยนแปลงไปในขณะตั้งครรภ์ อาจทำให้การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารได้น้อยลง อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะทราบว่ารระดับยาในหญิงตั้งครรภ์จะมีระดับ

ที่น้อยกว่าหญิงทั่วไป แต่ก็ยังไม่มีคำแนะนำให้เพิ่มขนาดยา CQ เมื่อนำมาใช้รักษา SAR-CoV-2 ในหญิงตั้งครรภ์ ยังต้องรอหลักฐานเชิงประจักษ์ต่อไป

หญิงให้นมบุตร

การใช้ยาในหญิงให้นมบุตรนั้นสามารถทำได้ เนื่องจากการศึกษาในมนุษย์นั้นพบปริมาณยา CQ ในน้ำนมมารดาเพียงร้อยละ 0.7 ของขนาดยาที่มารดารับประทาน (CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว)⁵¹

ผู้ป่วย glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency⁹

มีข้อมูลจากการใช้ CQ ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน เพื่อรักษาโรคมาลาเรียร่วมกับยารับอื่น โดยมีรายงานว่า ในกลุ่มคนไข้ที่เป็น G6PD มีระดับ hematocrit (Hct) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 7 หลังจากเริ่มใช้ยา แม้จะไม่มีข้อห้ามใช้ของยา CQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency แต่การเฝ้าระวังการใช้ยา CQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความจำเป็น และควรติดตามระดับ Hct ในผู้ป่วย G6PD deficiency ทุกราย ทั้งก่อนใช้ยา และอย่างน้อยในวันที่ 7 หลังจากใช้ยา

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁵²

จากข้อมูลการศึกษา ยา CQ ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 3 ราย ที่ได้รับยา CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 10 สัปดาห์ (ซึ่งขนาดยานี้เป็นขนาดยาที่ใช้เพื่อป้องกันมาลาเรีย) พบว่าที่ระยะเวลา 9-10 สัปดาห์ จะพบปริมาณยา CQ และเมแทบอไลต์ในปัสสาวะอยู่ในช่วงร้อยละ 39-67 ของขนาดยาที่รับประทาน โดยยาส่วนใหญ่ขับออกในรูปแบบเดิม (ร้อยละ 84-90) และที่เหลืออยู่ในรูป desethyl metabolite ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวอาจพออนุมานในเบื้องต้นได้ว่า หากผู้ป่วยไม่มีการทำงานของไตเลย อาจส่งผลให้มีการสะสมของยาได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 39-67

ดังนั้น จึงอาจเป็นที่มาของคำแนะนำให้ลดขนาดยา CQ ลงครึ่งหนึ่ง หากผู้ป่วยมีค่า estimated glomerular filtration (eGFR) น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที⁵³ ดังนั้นการสะสมของยา CQ มีโอกาสเกิดขึ้นจากการใช้ยา CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งได้ โดยเฉพาะในช่วงท้ายของการรักษา อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจปรับลดขนาดยา CQ ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มี eGFR < 10 มิลลิลิตรต่อนาทีนั้น อาจจำเป็นต้องพิจารณาถ่วงน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงที่ระดับยาจะต่ำกว่าขนาดการรักษาหากปรับลดและความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และควรมีการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอาการข้างเคียงในระบบหัวใจ ดังนั้น การตรวจติดตามอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต คลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดอาจมีความจำเป็นเพื่อประกอบการตัดสินใจปรับลดขนาดยา

กรณีที่ผู้ป่วยมีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) นั้น ข้อมูลการใช้ยา CQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด จากการศึกษาพบว่า การกำจัดยาจาก hemodialysis นั้นคิดเป็นร้อยละ 14.5 ของการกำจัดยาทั้งหมดในร่างกาย (total body clearance) ดังนั้น หากพิจารณาว่ายามีการสะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่แล้ว การกำจัดยาผ่านการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นั้นอาจส่งผลดีในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา โดยไม่ทำให้มีระดับยาค่ำกว่าระดับการรักษาได้ ดังนั้น คำแนะนำในการปรับยา CQ ในผู้ป่วยที่ได้รับ hemodialysis หรือแม้แต่การล้างไตผ่านทางหน้าท้องจึงเป็นไปเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 10 มิลลิลิตรต่อนาที

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ปัจจุบัน ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดของยา CQ ในผู้ป่วยโรคตับที่ชัดเจน แต่เนื่องจากยานี้ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก¹⁰ ดังนั้น หากผู้ป่วยมี

ปัญหาการทำงานของตับรุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Child Pugh B หรือ C) อาจจำเป็นต้องมีการปรับลดขนาดยา CQ ด้วย

บทสรุป

การใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 ตามขนาดยา 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันไม่เกิน 10 วัน ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) แม้ว่าจะไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิภาพในการรักษาจากการศึกษาทางคลินิก แต่เนื่องจาก CQ มีข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลอง และ PBPK model ว่ามีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพดีในการรักษา SARS-CoV-2 ได้ ประกอบกับเป็นยา

ที่มีการใช้มายาวนานในข้อบ่งใช้อื่น และมีข้อมูลความปลอดภัยทั้งในระยะสั้นและระยะยาวที่ค่อนข้างชัดเจน ทำให้การใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 เป็นทางเลือกหนึ่งที่ดี แต่การเพิ่มขนาดการใช้ยาให้มากขึ้นกว่าที่เคยใช้ในการรักษาโรคจากโปรโตซัวหรือโรคทางระบบภูมิคุ้มกันยังไม่มีหลักฐานมากเพียงพอที่จะบอกถึงประสิทธิผล อีกทั้งผู้ป่วย SARS-CoV-2 ที่ไม่ตอบสนองต่อ CQ ขนาดที่แนะนำนั้น อาจมีความแปรปรวนมากกว่าผู้ป่วยหรืออาสาสมัครในการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ ดังนั้น จึงควรเปรียบเทียบผลได้และผลเสีย พร้อมทั้งติดตามการเกิดพิษระยะเฉียบพลันอย่างใกล้ชิด และติดตามหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกของยา CQ ใน SARS-CoV-2 ที่จะเพิ่มเติมในระยะเวลาอันใกล้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, Zhou X, Luhr M, Hijlkema KJ, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 2018;14(8):1435-55.
2. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspec*. 2017;5(1):e00293.
3. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
4. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
5. Karres I, Kremer JP, Dietl I, Steckholzer U, Jochum M, Ertel W. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol*. 1998;274(4):R1058-64.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
7. Verbeeck RK, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: chloroquine phosphate, chloroquine sulfate, and chloroquine hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2005;94(7):1389-95.
8. Moore BR, Page-Sharp M, Stoney JR, Ilett KF, Jago JD, Batty KT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and allometric scaling of chloroquine in a murine malaria model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3899-907.
9. Elewa H, Wilby KJ. A review of pharmacogenetics of antimalarials and associated clinical implications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(5):745-56.
10. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet*. 1996;31(4):257-74.
11. Tjoeng MM, Hogeman PH, Kapelle H, De Ridder ML, Verhaar H. Comparative bioavailability of rectal and oral formulations of chloroquine. *Pharm Weekbl Sci*. 1991;13(4):176-8.
12. Robinson AE, Coffer AI, Camps FE. The distribution

- of chloroquine in man after fatal poisoning. *J Pharm Pharmacol.* 1970;22(9):700-3.
13. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237.
 14. Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, Ohnishi MD, Ventura AMR, Ribeiro-Dos-Santos AK, et al. The effect of SNPs in CYP450 in chloroquine/ primaquine *Plasmodium vivax* malaria treatment. *Pharmacogenomics.* 2016;17(17):1903-11.
 15. Muller F, Konig J, Glaeser H, Schmidt I, Zolk O, Fromm MF, et al. Molecular mechanism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3091-8.
 16. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
 17. Multicenter collaboration group of Department of Science. Technology of Guangdong Province, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185-8.
 18. Medicine NHCSAoTC. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus (trial version 7) [updated 3/3/2020]. Available from: <http://busan.china-consulate.org/chn/zt/4/P020200310548447287942.pdf>.
 19. Divya RSJB Rana, Dulal S. Therapeutic application of chloroquine in clinical trials for COVID-19: a systematic review. medRxiv 2020.03.22.20040964. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040964>.
 20. Parhizgar AR, Tahghighi A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrative review. *Iran J Med Sci* 2017;42(2):115-28.
 21. Abiose AK, Grossmann M, Tangphao O, Hoffman BB, Blaschke TF. Chloroquine-induced venodilation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61(6):677-83.
 22. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549-58.
 23. Mzayek F, Deng H, Mather FJ, Wasilevich EC, Liu H, Hadi CM, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e6.
 24. Haeusler IL, Chan XHS, Guerin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200.
 25. Tulpule A, Krishnaswamy K. Effect of food on bioavailability of chloroquine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):271-3.
 26. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med.* 1983;75(1A):25-34.
 27. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415-22.
 28. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol.* 2008;23(3):201-9.
 29. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Saf.* 1995;12(6):370-83.
 30. Skare T, Ribeiro CF, Souza FH, Haendchen L, Jordao JM. Antimalarial cutaneous side effects: a study in 209 users. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(1):45-9.
 31. Adedoyin A, Frye RF, Mauro K, Branch RA. Chloroquine modulation of specific metabolizing enzymes activities: investigation with selective five drug cocktail. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(3):215-9.
 32. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1987;2(4):242-73.
 33. Ursing J, Rombo L, Eksborg S, Larson L, Bruvoll A, Tarning J, et al. High-dose chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria is well tolerated and causes similar QT interval prolongation as standard-dose chloroquine in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e01846-19.
 34. Ursing J, Kofoed PE, Rodrigues A, Bergqvist Y, Rombo L. Chloroquine is grossly overdosed and overused

- but well tolerated in Guinea-bissau. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):180-5.
35. Kofoed PE, Lopez F, Johansson P, Sandstrom A, Hedegaard K, Aaby P, et al. Treatment of children with *Plasmodium falciparum* malaria with chloroquine in Guinea-Bissau. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67(1):28-31.
 36. Na-Bangchang K, Limpaibul L, Thanavibul A, Tan-Ariya P, Karbwang J. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy Thai subjects and patients with *Plasmodium vivax* malaria. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38(3):278-81.
 37. Gustafsson LL, Walker O, Alvan G, Beermann B, Estevez F, Gleisner L, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15(4):471-9.
 38. Chico RM, Chandramohan D. Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(9):1153-67.
 39. Cook JA, Randinitis EJ, Bramson CR, Wesche DL. Lack of a pharmacokinetic interaction between azithromycin and chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(3):407-12.
 40. Tiberghien F, Loor F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):568-78.
 41. Finielz P, Gendoo Z, Chuet C, Guiserix J. Interaction between cyclosporin and chloroquine. *Nephron.* 1993;65(2):333.
 42. Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE. Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(10):813-6.
 43. Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malar J.* 2014;13:458.
 44. Olafuyi O, Badhan RKS. Dose optimization of chloroquine by pharmacokinetic modeling during pregnancy for the treatment of Zika virus infection. *J Pharm Sci.* 2019;108(1):661-73.
 45. Pearce RE, Lu W, Wang Y, Uetrecht JP, Correia MA, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1637-49.
 46. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):677-83.
 47. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762.
 48. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105938.
 49. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10;50883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
 50. Salman S, Baiwog F, Page-Sharp M, Kose K, Karunajeewa HA, Mueller I, et al. Optimal antimalarial dose regimens for chloroquine in pregnancy based on population pharmacokinetic modelling. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(4):542-51.
 51. Ogunbona FA, Onyeji CO, Bolaji OO, Torimiro SE. Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(4):473-6.
 52. Amet S, Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Malaria prophylaxis in patients with renal impairment: a review. *Drug Saf.* 2013;36(2):83-91.
 53. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. *Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children*, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007. p 73.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยา chloroquine
 - ยา chloroquine เป็นสารสกัดที่ได้จากธรรมชาติ
 - ขนาดยา chloroquine ที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียเป็นขนาดเดียวกับที่ใช้ในการรักษาโรคข้อรูมาตอยด์
 - จากหลักฐานทางวิชาการถึงปัจจุบัน ยา chloroquine ยังไม่ประสบความสำเร็จในการรักษา COVID-19 ทั้งรูปแบบเดี่ยว และสูตรผสม
 - ยา chloroquine ได้รับความสนใจให้นำมาใช้ในการรักษา COVID-19 เนื่องจากประสบความสำเร็จในการรักษาคนไข้โรค SAR-CoV และ MER-CoV
- กลไกการออกฤทธิ์ใดของยา chloroquine ที่เชื่อว่า **ไม่เกี่ยวข้อง** กับ SAR-CoV-2
 - ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส ผ่านการเกิด glycosylation กับ ACE2 receptor
 - ลดการกระตุ้นสารคัดหลั่งที่อาจเกิดขึ้นจากไวรัส ลดความเสี่ยงในการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งไม่ให้เชื้อไวรัสสร้าง hemozoid จาก heme ส่งผลให้เกิดพิษต่อไวรัสจากการสะสมของ heme
 - รบกวนกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสโดยการทำให้สภาวะในเซลล์มีค่า pH ไม่เหมาะสมกับเชื้อไวรัส
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยา chloroquine ในการรักษา COVID-19
 - ใช้ในขนาดเดียวกับที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียเมื่อเดินทางเข้ามาในประเทศกลุ่มเสี่ยง เป็นระยะเวลา 1 เดือน
 - ประสิทธิภาพของ chloroquine ขึ้นอยู่กับชนิดของเกลือ โดยเกลือ sulfate จะมีประสิทธิภาพดีกว่าในรูปแบบเกลือ phosphate
 - ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา COVID-19 ปัจจุบันยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้ในมนุษย์
 - ตามคำแนะนำของประเทศไทย สามารถเลือกใช้ยา chloroquine เป็นยาเดี่ยวในการรักษา COVID-19 เฉพาะในรายที่ไม่มีอาการของระบบทางเดินหายใจ
- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการใช้ยา chloroquine
 - ยาสามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยบางรายได้
 - ผลกระทบต่อผิวหนัง เช่น ผิวหนังเปลี่ยนสี ไม่ถือเป็นผลข้างเคียงในระยะฉับพลัน
 - ผลข้างเคียงกับระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อยแต่ไม่ค่อยรุนแรง และสามารถแนะนำให้รับประทานพร้อมอาหารเพื่อลดผลข้างเคียงได้
 - เมื่อรู้สึกผิดปกติด้านการมองเห็น หลังจากรับประทานยา chloroquine จะไม่สามารถใช้ยาต่อไปได้ เนื่องจากหากใช้ต่อไปจะสร้างความเสียหายกับกระจกตาอย่างถาวร

5. ผลข้างเคียงใดที่ต้องเฝ้าระวังใกล้ชิดหากมีการใช้ chloroquine ในคนไข้ที่มีโรคเบาหวาน เป็นระยะเวลา 10 วัน
 - ก. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลัน
 - ข. อาการปวดกล้ามเนื้อ ทำให้เสี่ยงต่อการหักล้ม
 - ค. ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้ลดความอยากอาหาร
 - ง. อาการตามัว เนื่องจากจะทำให้คนไข้โรคเบาหวานสูญเสียการมองเห็นถาวร
6. ผู้ป่วย COVID-19 ในข้อใดต่อไปนี้ **ควรหลีกเลี่ยง** การได้รับยา chloroquine มากที่สุด
 - ก. สมพรเพิ่งคลอดลูกได้ 1 เดือน ขณะนี้กำลังให้นมบุตร
 - ข. สายใจมีปัญหาเรื่องตามัวจากการเป็นโรคเบาหวานมา 30 ปี
 - ค. สุตาประจำเดือนไม่มาติดต่อกัน 2 เดือน มีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์
 - ง. บุญส่งเคยมีผื่นขึ้นหายใจไม่ออกเมื่อรับประทานยารักษาโรคมาลาเรียเมื่อ 10 ปีก่อน
7. ยาในข้อใดมีแนวโน้มว่าจะเกิดปัญหาจากการใช้ยาเมื่อใช้ร่วมกับ chloroquine **น้อยที่สุด**
 - ก. Azithromycin
 - ข. Cimetidine
 - ค. Insulin Mixtard 70/30
 - ง. Tramadol
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ของยา chloroquine
 - ก. ยาจะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อรับประทานพร้อมน้ำผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว
 - ข. ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับ แต่ยังไม่มีคำแนะนำชัดเจนให้ปรับขนาดยาในคนไข้โรคตับ
 - ค. ยา chloroquine มี volume of distribution สูง จึงต้องรับประทานในปริมาณมาก เพื่อให้ยาไปถึงอวัยวะที่จะออกฤทธิ์ได้ดี
 - ง. เนื่องจากยา chloroquine มีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงมีคำแนะนำให้รับประทานยานี้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ก่อนเดินทางไปประเทศกลุ่มเสี่ยง จะลดความเสี่ยงในการติดเชื้อได้
9. ตามคำแนะนำของประเทศไทยเกี่ยวกับการรักษา COVID-19 เมื่อต้องใช้ยา chloroquine ร่วมกับยา azithromycin ควรเพิ่มความระมัดระวังกับผลข้างเคียงในข้อใดมากที่สุด
 - ก. คนไข้จะรับประทานข้าวได้น้อยลง เพราะยาทั้งสองตัวระคายเคืองกระเพาะอาหาร
 - ข. มีโอกาสเกิด QT prolongation ได้มากขึ้น ต้องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไว้เป็น baseline
 - ค. Azithromycin รบกวนการดูดซึม chloroquine จึงมีความจำเป็นต้องแยกเวลารับประทานออกจากกัน
 - ง. Azithromycin จะไปเพิ่มระดับยา chloroquine อาจทำให้เกิดอาการ severe hypoglycemia ได้ง่ายกว่าปกติ

10. หากมีใครรู้จักหรือญาติของท่านไปซื้อยา chloroquine มารับประทาน เพราะกลัวติด COVID-19 ท่านควรให้คำแนะนำอย่างไร
 - ก. ให้รับประทานอาทิตย์ละ 1 ครั้ง ไม่ต้องรับประทานทุกวัน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า 1 อาทิตย์
 - ข. แนะนำให้ไปซื้อยา azithromycin มารับประทานด้วยกัน เนื่องจากการได้รับ chloroquine ตัวเดียวประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน
 - ค. แนะนำให้ไปตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลทันที เนื่องจากยา chloroquine มีผลเสียต่อหัวใจ ระบบไหลเวียนโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ควรได้รับการตรวจพื้นฐานเพื่อเฝ้าติดตามอาการผิดปกติก่อนรับประทาน
 - ง. แนะนำให้หยุดรับประทาน เพราะประโยชน์ยังไม่ได้รับการพิสูจน์แน่ชัด การรับประทานเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของผลข้างเคียงจากการใช้ยาโดยที่ยังไม่เห็นประโยชน์
11. ผู้ป่วยรับประทาน chloroquine ครบตามสูตรการรักษาครบ 5 วันแล้ว ท่านควรแนะนำให้ทำการติดตามอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกนานเท่าไร
 - ก. ไม่ต้องติดตามอาการใดๆ เนื่องจากตลอด 5 วันที่ผ่านมา ไม่เกิดความผิดปกติใดๆ
 - ข. ติดตามต่อเนื่องตามค่าครึ่งชีวิตของยา คือ ประมาณ 1 เดือน หลังครบแผนการรักษา
 - ค. สังเกตอาการช่วงที่ระดับยาในเลือดอาจจะสูงที่สุด คือ หลังรับประทานมื้อสุดท้ายไม่เกิน 6 ชั่วโมง
 - ง. ควรเจาะวัดระดับยา chloroquine ในเลือดของคนที่ใช้ เพื่อดูว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation หรือไม่
12. ผู้ป่วยที่รับประทานยา chloroquine phosphate ในขนาด 1,000 มิลลิกรัมในมือเดียวเมื่อเช้าวานนี้ แต่ผู้ป่วยได้แจ้งให้แพทย์ทราบในเช้านี้ ท่าน **ไม่ควร** แนะนำแนวทางปฏิบัติในข้อใดแก่แพทย์
 - ก. ชักประวัติเพิ่มเติม และส่งต่อให้ตรวจสอบอาการเบื้องต้น พร้อมติดตาม EKG
 - ข. แนะนำให้นอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล หากมีอาการผิดปกติให้ผู้ป่วยรีบแจ้งทันที
 - ค. เน้นย้ำให้รับประทานยาตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด พร้อมให้กลับไปรับประทานยาให้ครบแผนการรักษา
 - ง. พิจารณาส่งต่อคนไข้ไปที่ห้องฉุกเฉิน แนะนำให้ใช้ activated charcoal เพื่อขับยาส่วนเกินออกจากร่างกาย
13. หากผู้ป่วย COVID 19 ไม่ยอมรับประทานยา chloroquine เพราะไปสืบค้นข้อมูลจากอินเทอร์เน็ตและพบว่า ยา chloroquine ทำให้ตาบอด จึงปฏิเสธการรักษา แนวทางปฏิบัติในข้อใดที่ท่านควรกระทำหรือให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย
 - ก. ส่งกลับพบแพทย์ทันที ให้พิจารณาเปลี่ยนสูตรการรักษา
 - ข. แนะนำให้คนไข้งดใช้สายตาในช่วงนี้ เพราะจะช่วยให้ส่งผลกระทบต่อการมองเห็นน้อยลง
 - ค. แนะนำให้คนไข้หยุดยา chloroquine ไปก่อน แต่ต้องรับประทานยาตัวอื่นในสูตรการรักษาไม่ให้ขาด
 - ง. สอบถามเรื่องปัญหาทางสายตาของผู้ป่วย และส่งปรึกษาจักษุแพทย์ พร้อมแจ้งให้ทราบว่ายา chloroquine สำหรับรักษา COVID 19 ตามคำแนะนำ ไม่มีรายงานทำให้ตาบอด

14. เหตุใดยา chloroquine จึงถูกนำมาเป็นยาทางเลือกในการรักษา COVID 19
 - ก. มีผลยับยั้งเซลล์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพในหลอดทดลอง
 - ข. มีการใช้มายาวนานกับโรคมาลาเรีย จึงน่าจะมีประสิทธิภาพต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ดีเช่นเดียวกัน
 - ค. เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง สามารถใช้ได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมถึงมีข้อบ่งใช้หลากหลาย
 - ง. มีผลลดการหลั่งสารสื่ออักเสบในเซลล์ได้ดีในโรค SLE จึงน่าจะลดอาการระบบทางเดินหายใจจาก COVID 19 ได้
15. ผู้ป่วยกลุ่มใดมีความเสี่ยงจะเกิดความเป็นพิษฉับพลันจากการได้รับยา chloroquine มากที่สุด
 - ก. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี สุขภาพดี อาศัยอยู่ลำพัง
 - ข. ผู้ป่วยเบาหวาน มีระดับ HbA1C 7.5% แต่ไม่มีโรคร่วมอื่นชัดเจน
 - ค. ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่คุมความดันโลหิตได้ไม่เกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอท
 - ง. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการรักษาด้วยการสวนหัวใจและใส่ขดลวดเมื่อ 1 เดือนก่อน

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กฤษณ์ สรรวมชีพ, ศุภทัต ชุมนุวัฒน์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์เจ้าหน้าที่ส่งถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					

