

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2563

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2564

พลภัฏ การเมือง, ภ.บ.,

General Residency in Pharmacotherapy

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

ศุภทัต ชูมนมวัฒน์, ภ.บ., Pharm.D., BCPS.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

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

บทคัดย่อ

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรีย และถูกนำมาใช้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือ systemic lupus erythematosus ในระยะหลังมากขึ้น ซึ่งในช่วงระบาดของเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) มีการนำยา HCQ มาใช้ในการรักษาโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) เนื่องจากกลไกของยานี้อาจช่วยลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อลงได้ ในบทความนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลยาที่สำคัญ เช่น กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้าม/ข้อควรระวัง รวมถึงหลักฐานทางวิชาการด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการใช้ยา HCQ ในการรักษาโรค COVID-19 ที่จำเป็น เพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: hydroxychloroquine, SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19
2. อธิบายข้อมูลประสิทธิภาพของ hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19
3. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา hydroxychloroquine ได้
4. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา hydroxychloroquine และยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกันได้

บทนำ

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นอนุพันธ์ของยา chloroquine (CQ) ที่มีการเติมหมู่ hydroxyl เข้าไปในโครงสร้างของยา CQ ที่ตำแหน่ง N-ethyl side chain ยานี้อยู่ในรูป racemic mixture (S และ R form) ปัจจุบันยังไม่พบรายงานที่ระบุถึงความแตกต่างในการออกฤทธิ์ระหว่าง S- และ R-form กลไกการออกฤทธิ์ของยา HCQ นั้นเหมือนกับยา CQ แต่ความแตกต่างของโครงสร้างยา HCQ นี้อาจส่งผลในด้านของอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจต่ำกว่ายา CQ¹

ในช่วงการระบาดของ novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) มีการนำยา HCQ มาใช้ในการรักษาโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) ด้วยเหตุนี้ บุคลากรสาธารณสุขจึงควรทราบถึงคุณสมบัติของยาและข้อควรระวังของการใช้ยาเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม

กลไกการออกฤทธิ์²⁻⁵

HCQ เป็นยาที่มีความเป็นด่างอ่อนเช่นเดียวกับ CQ และสามารถกระจายตัวไปภายในเซลล์ของร่างกายได้ดี กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่เป็นไปได้ในการนำมาใช้รักษา SARS-CoV-2 มี 2 กลไก คือ

1. HCQ ทำให้เกิดกระบวนการ glycosylation กับตัวรับบนผิวเซลล์ชนิด angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) ซึ่งไวรัสอาศัยในการผ่านเข้า host cell หรือจับกับ sialic acids บนผิวเซลล์ ส่งผลให้การจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัส และ ACE2 receptor ของ host cell ทำได้ยากขึ้น ส่งผลให้เชื้อไวรัสผ่านเข้าสู่ host cell ได้น้อยลง⁶

2. ยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน (replication) ของเชื้อ SARS-CoV-2 โดยรบกวนการทำงานของ lysosome ที่ใช้ในการปลดปล่อยเชื้อไวรัส

นอกจาก endosome นอกจากนี้ยังพบข้อมูลว่า ยาสามารถผ่านเข้าสู่ endosome ส่งผลให้ภายใน endosome มีความเป็นด่างมากขึ้น ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ host cell หรือออกจาก endosome เพื่อเริ่มกระบวนการ replication ได้ อีกทั้งเมื่ออ้างอิงจากการศึกษาของยา CQ พบว่า CQ มีคุณสมบัติในการเป็น zinc ionophore โดย CQ เพิ่มการขนส่ง zinc เข้าภายในเซลล์ โดยผ่าน A2780 cells ทำให้มีระดับ zinc ภายในเซลล์สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน lysosomes ซึ่งข้อมูลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงนั้นพบว่า zinc สามารถยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase (RDRP) ได้ ทำให้การเกิด RNA replication ของเชื้อลดลง อย่างไรก็ตาม HCQ ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติของการเป็น zinc ionophore แต่เมื่อพิจารณากลไกการออกฤทธิ์ที่ไม่แตกต่างกับ CQ แล้ว คาดว่า HCQ อาจจะมีคุณสมบัติดังกล่าวด้วยเช่นเดียวกัน

นอกจากกลไกที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเชื้อไวรัสแล้ว HCQ ยังมีกลไกที่อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ยับยั้งการทำงานของ T-cell, Toll-like receptor (TLR) signaling หรือ cyclic guanosine-adenosine synthase (cGAS) ส่งผลลดการหลั่งของ cytokines ต่างๆ เช่น interleukin-1 (IL-1), IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF) จึงอาจมีผลช่วยลดการเกิด cytokine storm และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงได้

เภสัชจลนศาสตร์⁷⁻⁹

การดูดซึมของยา HCQ ในแต่ละบุคคลค่อนข้างแปรปรวน โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability, BA) เฉลี่ยร้อยละ 70 (ช่วงตั้งแต่ร้อยละ 25-100) ยามีปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribu-

tion, Vd) ในเลือดเท่ากับ 5,522 ลิตร และในพลาสมาเท่ากับ 44,257 ลิตร โดยยาสามารถกระจายตัวไปอยู่ได้ทั้งในเซลล์และระหว่างเซลล์ เนื้อเยื่อที่พบว่ามี การสะสมของยา HCQ ในปริมาณสูง ได้แก่ ตับ ไต ปอด ไชกระดูก ต่อมหมวกไต และต่อมพิทูอิทารี นอกจากนี้ ยา ยังไปสะสมที่เนื้อเยื่อของกระจกตา (cornea) ได้ด้วยเช่นกัน แต่ก็ยังน้อยกว่า CQ (ร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 95 ตามลำดับ) ยา HCQ สามารถจับกับอัลบูมินในเลือดได้ประมาณร้อยละ 40 และจับกับ alpha-1 acid glycoprotein ร้อยละ 34 ทำให้โอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นผ่านกลไกแย่งจับกับอัลบูมินหรือโปรตีนในเลือดเกิดขึ้นได้น้อย

ยา HCQ ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก ผ่านกระบวนการ N-demethylation โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2D6, 3A4, 3A5 และ 2C8 ได้เป็นเมแทบอลิต์ 3 ชนิด คือ bidesethylchloroquine (เป็นสารที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา), desethylhydroxychloroquine (เป็นสารที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา) และ desethylchloroquine โดยยามีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 40 วัน และมีสัดส่วนของการกำจัดยาออกทางไตทั้งในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและในรูปของเมแทบอลิต์คิดเป็นร้อยละ 15-25 ของการกำจัดยาทั้งหมดในร่างกาย ทั้งนี้ การกำจัดยาทางไตจะเพิ่มขึ้นหากปัสสาวะมีความเป็นกรด

อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง⁸⁻¹¹

การใช้ยา HCQ โดยทั่วไปมีความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และอาการไม่สบายท้อง โดยอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ 12 สำหรับการให้ยาในขนาดทั่วไป และความถี่ของปัญหาเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ สำหรับอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารนี้สามารถหายได้เองภายใน 2-3 วันหลังเริ่ม

รับประทานยา อีกทั้งการรับประทานยาหลังอาหารทันทีจะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวให้ลดน้อยลงได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นและมีความรุนแรง ได้แก่ myopathy, prolonged QTc interval, cardiomyopathy และ retinopathy ซึ่งเภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขควรทราบ ดังนี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QTc interval prolongation, ventricular arrhythmia และ torsades de pointes จากยา HCQ มักเกิดเมื่อได้รับยาเกินขนาด แต่การใช้ยาในขนาดปกติจะส่งผลแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ปัญหานี้อาจเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าเมื่อมีการใช้ HCQ ในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม หรือใช้ HCQ ร่วมกับยาที่มีผลทำให้เกิด QTc interval prolongation โดยเฉพาะในรายที่แพทย์ตัดสินใจใช้สูตรยารักษา COVID-19 ร่วมกันระหว่าง HCQ และ azithromycin ที่เป็นหนึ่งในยาที่แนะนำในผู้ป่วยบางกลุ่มตามแนวทางการรักษา COVID-19 โดยกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุงวันที่ 8 เมษายน 2563) ซึ่ง azithromycin เป็นยาที่มีผลต่อ QTc interval เช่นกัน ดังนั้น จึงควรติดตามอัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ รวมถึง electrocardiogram (ECG) ร่วมด้วย (หากจำเป็น)

ยา HCQ อาจมีผลเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจได้โดยตรง แต่ปัญหานี้มักจะเกิดจากการใช้ยาในขนาดสูงกว่าที่แนะนำเป็นระยะเวลานาน ดังนั้น หากพิจารณาจากระยะเวลาในการใช้ยา HCQ รักษา COVID-19 คือ สูงสุด 10 วัน ปัญหาความเป็นพิษนี้อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก อย่างไรก็ตาม ยังควรระมัดระวังการใช้ยานี้หากผู้ป่วยมีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นโรคประจำตัว ผู้ป่วยวิกฤตที่มีโอกาสเกิดภาวะ electrolyte imbalance หรือ organ dysfunc-

tion ได้ง่าย หรือได้รับยาที่มีผลทำให้เกิด QTc prolongation ร่วมด้วย โดยเฉพาะยา azithromycin

อาการไม่พึงประสงค์ต่อดวงตา

ยา HCQ สามารถสะสมในเนื้อเยื่อกระจกตา และจอประสาทตาได้ ความเป็นพิษต่อดวงตาในลักษณะ irreversible retinopathy สัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดมากกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (เทียบเท่ากับ HCQ sulfate ประมาณ 400 มิลลิกรัมต่อวัน หากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม) ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานมากกว่า 5 ปี อีกทั้งหากมีการใช้ร่วมกับยา tamoxifen ก็จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด retinopathy มากขึ้น จึงมีคำแนะนำสำหรับการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน คือ ไม่ควรใช้ติดต่อกันนานเกิน 6 เดือน ซึ่งในการรักษา COVID-19 จะใช้ยา HCQ ในขนาดการรักษาต่อวันที่สูงกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่ระยะเวลาการรักษาไม่ควรเกิน 10 วัน ดังนั้น โอกาสเกิด retinopathy จากยา HCQ จึงน้อยหากใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อจากการใช้ HCQ นั้นพบได้น้อยมาก ข้อมูลโดยส่วนใหญ่มาจากการใช้ในระยยาว และมักเป็นข้อมูลที่ศึกษาร่วมกันระหว่าง CQ และ HCQ โดยอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก HCQ มักจะต่ำกว่า CQ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ผลต่อกล้ามเนื้อในระบบทางเดินหายใจที่ทำให้การหายใจล้มเหลว พบเป็นรายงานกรณีศึกษา (case report) เป็นหลัก

ระยะเวลาในการทำให้เกิดปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อพบได้ตั้งแต่ภายใน 1 ปี จนถึงมากกว่า 10 ปีหลังเริ่มใช้ยา โดยอาการที่เกิดขึ้นมักเป็นลักษณะของอาการอ่อนแรง การรับรู้ความรู้สึกที่ผิดปกติ โดยไม่มีอาการปวดร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายอาจพบระดับเอนไซม์ในเซลล์กล้ามเนื้อ เช่น creatine kinase (CK) และ lactate

dehydrogenase (LDH) ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ เมื่อพิจารณาจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะพบว่า ปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อจากยา HCQ มักไม่เกิดอย่างฉับพลัน ดังนั้น ในการใช้ยาเพื่อรักษา COVID-19 ที่ใช้เวลาประมาณ 10 วัน จึงน่าจะมีโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ต่ำมากเมื่อใช้ยาอย่างเหมาะสม

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยา HCQ มีรายงานว่าอาจทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ได้ แต่ปัญหานี้จะเกิดในกรณีได้รับยาเกินขนาด ซึ่งขนาดการใช้ยาโดยทั่วไปนั้นไม่อาจส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น ในการรักษา COVID-19 ด้วยยา HCQ นั้น อาจไม่จำเป็นต้องติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย แต่ยังคงต้องปฏิบัติตามมาตรฐานของแนวทางเวชปฏิบัติการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยสถานะพิเศษ⁸⁻¹²

สตรีมีครรภ์

ยา HCQ จัดเป็น pregnancy category C เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยา HCQ จึงอ้างอิงมาจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา CQ ซึ่งพบว่ามีการสะสมของยาในเยื่อหุ้มกระจกตาของตัวอ่อน แต่จากการใช้ยาในมนุษย์นั้นยังไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อตาของเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ HCQ ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังมีน้ำหนักน้อย และควรได้รับการยืนยันเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม HCQ เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ได้ ในสตรีมีครรภ์ที่เป็นโรค SLE หรือ lupus nephritis

หญิงให้นมบุตร

จากการศึกษาในมนุษย์พบปริมาณ HCQ ในน้ำนมมารดาเพียงประมาณร้อยละ 2 ของขนาดยาที่มารดาได้รับประทาน (HCQ sulfate 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์) ทำให้ยา HCQ สามารถใช้ในหญิงให้นมบุตรได้

ผู้ป่วย glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

การใช้ HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency ตามเอกสารกำกับยาแนะนำให้ระวังการใช้ เนื่องจากอาจเกิดความเสี่ยงต่อภาวะ hemolytic anemia แต่ทั้งนี้จากการศึกษาโดย Mohammad และคณะ¹² พบว่า การใช้ HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency นั้นมีความปลอดภัย ดังนั้น แพทย์สามารถพิจารณาใช้ยา HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency ได้หากมีความจำเป็น และควรติดตามการเกิดภาวะ hemolytic anemia อย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วยโรคไต

ปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานของการสะสมของยา HCQ หรือเมแทบอไลต์ในผู้ป่วยไตบกพร่อง และยังไม่มีความแนะนำให้ชัดเจนจากบริษัทผู้ผลิต แต่หากพิจารณาจากสัดส่วนของยาที่ขับออกทางไต คือ ร้อยละ 15-25 การใช้ยาในระยะสั้นตามแนวทางรักษา COVID-19 โดยกรมการแพทย์ที่ทำให้ระดับยา HCQ อยู่ในช่วง 1,000-2,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ประมาณวันที่ 10 ของการรักษา¹³ อาจไม่ส่งผลเพิ่มระดับยา HCQ จนถึงระดับความเป็นพิษได้

การศึกษาโดย Munster และคณะ¹⁴ ที่ติดตามระดับยา HCQ ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (71 คน), 800 มิลลิกรัมต่อวัน (71 คน) และ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน (66 คน) พบว่า ระดับยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 1-2 ชั่วโมง ที่ 6 สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยประมาณ 1,300, 2,500 และ 5,200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงหรือสูงกว่าระดับยาในเลือดที่คาดการณ์จากขนาดยาที่ใช้รักษา COVID-19 ทั้งในกรณีปกติและกรณีที่หากมีการสะสมของยาจากปัญหาไตเสื่อม สำหรับอาการข้างเคียงที่มีรายงานในการศึกษาฉบับดังกล่าว ได้แก่ คลื่นไส้/อาเจียน (ร้อยละ 10-20), ปวดศีรษะ

(ร้อยละ 4-7), ปัญหาการมองเห็น (ร้อยละ 2-4, ไม่มีรายงานทำให้เกิดตาบอด) และปัญหาการได้ยิน (ร้อยละ 2-3) โดยไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรง รวมถึงปัญหาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย ดังนั้น จากข้อมูลดังกล่าวเบื้องต้นจึงอาจพอสรุปได้ว่า ในการรักษา COVID-19 ด้วย HCQ sulfate ในขนาดที่แนะนำโดยกรมการแพทย์นั้น อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยายังคงเป็นสิ่งจำเป็น

สำหรับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ต้องฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมนั้น มีการศึกษาในผู้ป่วย SLE จำนวน 3 รายที่ได้รับ HCQ sulfate ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ความเข้มข้นของยา HCQ ก่อนและหลังฟอกเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจสรุปพหุภาคการณในเบื้องต้นได้ว่า ยาไม่ถูกกรองทิ้งในระหว่างการล้างไต ดังนั้น คำแนะนำการปรับขนาดยา HCQ จึงเป็นเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไตวายเรื้อรังที่ไม่ได้ฟอกเลือด

ผู้ป่วยโรคตับ

ในกรณีของผู้ป่วยโรคตับนั้นยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาจากบริษัทผู้ผลิต แต่เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ CYP ที่ตับเป็นหลัก ดังนั้น จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยโรคตับที่มีสัญญาณว่าความสามารถในการสังเคราะห์หรือเปลี่ยนสภาพสารในร่างกายนั้นเสื่อมสภาพแล้ว (Child Pugh B หรือ C - ตามความเห็นของผู้เขียน)

ปฏิกริยาระหว่างยา⁸

HCQ เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2C8, 3A4/5 และ 2D6 ดังนั้น จึงต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP เหล่านี้ได้ รวมถึงมีรายงานว่า HCQ อาจมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ได้ โดยมีผลทำให้ค่า area under

the plasma concentration and time curve (AUC) ของยา metoprolol เพิ่มขึ้นร้อยละ 65 อย่างไรก็ตามฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ยังไม่มี ความชัดเจน เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่ได้มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมินปฏิกริยาระหว่างยาดังกล่าว นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า HCQ สามารถยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein (Pgp) ได้ด้วย จึงอาจทำให้เกิดการสะสมของยาที่อาศัย Pgp ในการขับออกจากร่างกายได้

HCQ อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของยาดังต่อไปนี้ได้ อันเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D⁶

- Antipsychotics เช่น aripiprazole, haloperidol, risperidone
- Antidepressants เช่น amitriptyline, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine
- Beta-blockers เช่น metoprolol, bisoprolol, carvedilol

HCQ อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของยาดังต่อไปนี้ได้ อันเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ Pgp

- Digoxin ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด torsade de pointes ได้

ในทางกลับกัน ยาอื่นที่อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของ HCQ ได้มีดังต่อไปนี้

- Antidiabetic agents เช่น sulfonylureas, insulin ที่อาจเสริมผลกับฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลของ HCQ ดังนั้น การหยุดยาลดน้ำตาลและการตั้งเป้าหมายการจัดการระดับน้ำตาลที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย COVID-19 ที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และได้รับการรักษาด้วยยา HCQ เป็นสิ่งที่จำเป็น

- Gemfibrozil, clopidogrel (จากผลยับยั้ง CYP2C8)
- Diltiazem, verapamil, azole antifungals,

macrolides, ciprofloxacin (จากผลยับยั้ง CYP3A4/5)

- ยาที่เสริมฤทธิ์การเกิด QTc prolongation กับ HCQ ได้แก่ dapsone, fluoroquinolones, haloperidol, mefloquine, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (เช่น citalopram, escitalopram) และ tamoxifen โดยหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน จะต้องเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จาก HCQ อย่างใกล้ชิด

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

ข้อบ่งใช้^{8,10}

Labeled indications: systemic lupus erythematosus (SLE), malaria

Off-label: COVID-19, dermatomyositis, porphyria cutanea tarda, primary Sjogren syndrome, Q fever (*Coxiella burnetii*), sarcoidosis

หลักฐานทางวิชาการของยา HCQ ในการรักษา COVID-19

Yao และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษแบบ in vitro เพื่อกำหนดขนาดยา HCQ ในการรักษา COVID-19 โดยใช้แบบจำลองทางสรีรวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ (physiologically-based pharmacokinetic models,

PBPK) โดยกำหนดว่า HCQ จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 จะต้องมีความเข้มข้นระหว่างระดับยาต่ำสุดใน lung tissue และ EC50 (ratio of free lung trough concentration to EC50, RLTEC) มากกว่าค่า RLTEC ของ CQ ในวันที่ 5 (ซึ่งมีค่าเท่ากับ 18.9) ในทุกช่วงเวลา ผลการศึกษาพบว่า HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2-5 มีค่า RLTEC เท่ากับ 21.0, 38.9, 85.4 และ 83.3 ในวันที่ 1, 3, 5 และ 10 ตามลำดับ ซึ่งสรุปได้ว่า HCQ ในขนาดยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการรักษา SARS-CoV-2 และอาจมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า CQ อีกด้วย

Gautret และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ HCQ ในการรักษาผู้ป่วย SARS-CoV-2 จำนวน 36 คน ผู้ป่วยร้อยละ 60 อยู่ในกลุ่มที่มีอาการ upper respiratory tract infection, ร้อยละ 30 อยู่ในกลุ่มที่มีอาการ lower respiratory tract infection และร้อยละ 10 ไม่แสดงอาการ โดยใช้ HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม (HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม เทียบเท่า HCQ based 155 มิลลิกรัม) วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ในผู้ป่วย 20 คน (หมายเหตุ: ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้แตกต่างจากที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (symptomatic treatment) จำนวน 16 คน พบว่า กลุ่ม HCQ มี virological cure (negative nasopharyngeal PCR) ณ วันที่ 6 ของการรักษา มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 12.5 ตามลำดับ, $p=0.001$) อีกทั้งในกลุ่ม HCQ มีคนที่ได้รับ azithromycin ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2-5 จำนวน 6 คน ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 6 คน มี virological cure เท่ากับร้อยละ 100 ณ วันที่ 5 ของการรักษา นอกจากนี้ เมื่อประเมินระดับยาในเลือด

พบว่า ระดับยาเฉลี่ยในเลือดเท่ากับ 0.46 ± 0.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม หรือคิดเป็น 1.06 ไมโครโมลาร์ ซึ่งสูงกว่าค่า EC50 (0.72 ไมโครโมลาร์) อันแสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยา HCQ

Chen และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาแบบสุ่ม เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน (31 คน) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน แต่ไม่ได้รับ HCQ sulfate (31 คน) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ HCQ มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาในการฟื้นตัวทางคลินิกที่สั้นกว่า (2.2 วัน เทียบกับ 3.2 วัน ตามลำดับ) และสัดส่วนผู้ป่วยที่อาการบอດอักเสบดีขึ้นมากกว่า (ร้อยละ 80.6 เทียบกับร้อยละ 54.8 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานำร่องอีกฉบับโดย Chen และคณะ¹⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 30 คน เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของ HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (15 คน) เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับ HCQ (15 คน) พบว่า ค่ากลางของระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจนถึงวันที่ผลตรวจเป็นลบ (time to negative test, TTN) เท่ากับ 4 วัน โดยความแตกต่างของ TTN ระหว่างสองกลุ่มนั้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การรุดหน้าของโรคที่ยืนยันจากภาพถ่ายปอดโดย computed tomography (CT) scan พบว่า กลุ่มที่ได้รับ HCQ มีการรุดหน้าของโรคที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 46.7 ตามลำดับ แต่ไม่มีรายงานการทดสอบทางสถิติแสดงไว้)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ที่แสดงข้อมูลการใช้ยา HCQ ร่วมกับ azithromycin¹⁸⁻²⁰ แต่เป็นการศึกษาที่มีปัญหาคุณภาพของวิธีการวิจัย เช่น ขนาดกลุ่มตัวอย่างประชากรน้อย และไม่มีกลุ่มควบคุม ทำให้เมื่อพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์โดยรวมจะเห็นได้ว่า ความน่าเชื่อถือของข้อมูลประสิทธิภาพทาง

คลินิกของการใช้ยา HCQ ในปัจจุบันยังมีความไม่ชัดเจน

การประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ

จากแนวทางการรักษาและการใช้ยาต้านไวรัส สำหรับ COVID-19 ของกรมการแพทย์ ประเทศไทย (ฉบับปรับปรุงเมื่อวันที่ 8 เมษายน 2563)²¹ กล่าวว่า หากผู้ป่วย COVID-19 มีอาการไม่รุนแรง แนะนำให้ใช้ HCQ sulfate ขนาด 600 มิลลิกรัม (เทียบเท่า HCQ base 465 มิลลิกรัม) วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 400 มิลลิกรัม (เทียบเท่า HCQ base 310 มิลลิกรัม) วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2-5 และเพิ่มระยะเวลาเป็น 10 วัน หากมีอาการปอดอักเสบหรือมีอาการรุนแรง โดยขนาดยาตามคำแนะนำของกรมการแพทย์จะเป็นขนาดยาที่สูงกว่าในการศึกษาโดย Gautret และคณะ¹⁵ และจากการศึกษาของยา HCQ ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{14, 22} พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา HCQ ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน และ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน เพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา HCQ ขนาด 400 มิลลิกรัม ดังนั้น การใช้ขนาดยา HCQ ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ หากผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะไตทำงานบกพร่อง หรือไตวายระยะสุดท้าย โรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม หรือเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติ หรือมียาที่อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมด้วย (โดยเฉพาะ azithromycin) เภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขอาจพิจารณาติดตามอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อย

เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เป็นหลัก และควรกำหนดเวลาการรับประทานยาเป็นหลังอาหารทันที เพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าว อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น เช่น แพทย์ตัดสินใจใช้ยา azithromycin ร่วมด้วย ควรเพิ่มความระมัดระวังการเกิดอาการข้างเคียงของระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นอย่างมาก อาจจำเป็นต้องติดตามความดันโลหิต อัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ, ECG และระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (โดยเฉพาะโพแทสเซียม)^{23, 24}

บทสรุป

จากข้อมูลทางเภสัชวิทยาและการศึกษาหลักฐานเชิงประจักษ์ของยา HCQ พบว่า ในเบื้องต้นยา HCQ อาจมีประสิทธิภาพในการรักษา COVID-19 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และการเกิดภาวะ QTc prolongation, ventricular arrhythmia และ torsades de pointes โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการใช้ HCQ ร่วมกับยาที่มีผลยืด QTc interval เช่น azithromycin หรือผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น โรคไตวาย โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม ดังนั้น นอกเหนือไปจากการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมแล้ว การประสานรายการยา และการวางแผนติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วย COVID-19 มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกของยา HCQ ในการรักษา COVID-19 ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาจำนวนมาก ดังนั้น ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา HCQ นั้น อาจมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16.
2. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020.pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
3. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
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. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, et al. 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.
6. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105960.
7. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus.* 1996;5(Suppl 1):S11-5.
8. Hydroxychloroquine. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated Mar 2020]; [cited 1 Apr 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
9. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:155-66.
10. PLAQUENIL® [Internet]. Jan 2017 [cited 1 Apr 2020]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf.
11. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2176-84.
12. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):481-5.
13. Yao X, Ye F, Zhang M, 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). *Clin Infect Dis.* 2020.pii: ckaa237. doi: 10.1093/cid/ckaa237.
14. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(6):1460-9.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
17. Chen J, LIU D, LIU L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(1):0-0. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
19. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe covid-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
20. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with sars-cov-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
21. กรมการแพทย์. แนวทางการรักษาและการใช้ยาด้านไวรัส กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 [อินเทอร์เน็ต]. 8 เมษายน 2563 [อ้างอิงเมื่อ 10 เมษายน 2563]. เข้าถึงได้จาก: http://covid19.dms.go.th/backend///Content//Content_

- File/Covid_Health/Attach/25630408123713PM_CPG%20COVID%208%20apr%20%20revise%20@11.45%20AM.pdf.
22. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):357-65.
23. Jordan P, Brookes JG, Nikolic G, Le Couteur DG. Hydroxychloroquine overdose: toxicokinetics and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(7):861-4.
24. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med.* 2001; 19(5):420-4.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับยา hydroxychloroquine
 - มีค่าครึ่งชีวิตยาว
 - มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน
 - เป็นอนุพันธ์ของยา chloroquine
 - อยู่ในรูปของ racemic mixture
- การเกิด glycosylation ของตัวรับ ACE2 จากยา hydroxychloroquine ทำให้เกิดผลในข้อใด
 - ป้องกันการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งการเข้าเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ป้องกันการออกมาจากเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
- ข้อใดเป็นผลที่อาจเกิดขึ้นได้จากการที่ hydroxychloroquine สามารถยับยั้งการทำงานของ T-cell ได้
 - ป้องกันการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งการเข้าเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ป้องกันการออกมาจากเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา hydroxychloroquine
 - ยาดูดซึมได้ดีเทียบเท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ
 - ยานี้ควรรับประทานก่อนอาหาร เนื่องจากอาหารรบกวนการดูดซึมของยา
 - ยามีการกระจายตัวที่ดี สามารถกระจายตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี
 - ยานี้ไม่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ สามารถใช้ยาได้ปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับ
- ยาใดที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QTc interval prolongation หากมีการใช้ร่วมกับ hydroxychloroquine
 - Azithromycin
 - Favipiravir
 - Ibuprofen
 - Paracetamol
- ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา hydroxychloroquine
 - ตับอักเสบ
 - ปวดกล้ามเนื้อ
 - คลื่นไส้ อาเจียน
 - จอประสาทตาเสื่อม

7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดจอประสาทตาเสื่อมจากยา hydroxychloroquine
 - ก. ไม่ขึ้นกับขนาดยา
 - ข. เกิดจากปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน
 - ค. ส่วนใหญ่จะเกิดภายในสัปดาห์แรกของการได้รับยา
 - ง. การใช้ยาร่วมกับ tamoxifen จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น
8. ข้อใดเป็นคำแนะนำการใช้ยา hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
 - ก. ลดขนาดยาลงร้อยละ 25
 - ข. ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
 - ค. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
 - ง. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
9. ข้อใดเป็นข้อควรระวังกรณีใช้ยา hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่ใช้ insulin ร่วมด้วย
 - ก. ลดประสิทธิภาพของ insulin
 - ข. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypoglycemia
 - ค. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis
 - ง. ไม่มีความจำเป็นต้องระวัง สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย
10. ยา hydroxychloroquine สามารถเพิ่มระดับยาในเลือดของยาใดต่อไปนี้ได้
 - ก. Amoxicillin
 - ข. Bromhexine
 - ค. Clotrimazole
 - ง. Haloperidol
11. ข้อใดเป็นขนาดยา hydroxychloroquine sulphate (200 มิลลิกรัม) ที่ใช้ในการรักษาโรค COVID-19 ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์
 - ก. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
 - ข. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง
 - ค. รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันที่ 1 จากนั้น รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
 - ง. รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันที่ 1 จากนั้น รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
12. ข้อใดเป็นระยะเวลาการรักษาโรค COVID-19 ด้วยยา hydroxychloroquine ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ ในผู้ป่วยที่มีอาการ **ไม่รุนแรง**
 - ก. 3 วัน
 - ข. 5 วัน
 - ค. 7 วัน
 - ง. 10 วัน
13. ข้อใดเป็นระยะเวลาการรักษา โรค COVID-19 ด้วยยา hydroxychloroquine ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบ (pneumonia)
 - ก. 3 วัน
 - ข. 5 วัน
 - ค. 7 วัน
 - ง. 10 วัน

14. ข้อใดเป็นข้อจำกัดของการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพการใช้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin
- ก. ไม่ได้ติดตามผลจนจบการศึกษา
 - ข. ระยะเวลาการศึกษายาวนานเกินไป
 - ค. กลุ่มตัวอย่างของประชากรน้อยเกินไป
 - ง. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นน้อยเกินไป
15. ข้อใด **ไม่ใช่** อาการของความเป็นพิษจากยา hydroxychloroquine
- ก. ความดันโลหิตต่ำ
 - ข. ความรู้สึกตัวลดลง
 - ค. หัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - ง. ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

พณีสร์ การเมือง, ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์

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

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

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณารอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม 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.....
- () ไปรษณียบัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายซองถึงตัวท่านเอง 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 hydroxychloroquine 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					

