

บทความของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2565

ธีรภัทร์ มาแจ่ม, ภ.บ.

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

e-mail: teerapat.ma@wu.ac.th

เจนนิษฐ์ มินวัฒนา, ภ.บ., Pharm.D., B.C.P.S., B.C.O.P.

สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: jennis.mea@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง (severe COVID-19 pneumonia) มักมีภาวะ inflammatory cytokine storm ซึ่งเกิดจากเมื่อร่างกายได้รับเชื้อ coronavirus จะเกิดการกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของ interferon gamma (IFN- γ) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloid เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะ monocyte จากนั้น monocyte จะถูกเปลี่ยนเป็น inflammatory monocyte และหลั่ง interleukin-6 (IL-6) ออกมา เมื่อ IL-6 จับกับ interleukin-6 receptor (IL-6R) จึงทำให้เกิดการส่งสัญญาณผ่าน Janus kinase (JAKs) ไปกระตุ้น T cell ทำให้ naive T cells เปลี่ยนเป็น effector T cells ส่งผลให้ T cell, B cell และ macrophage ทำลาย coronavirus ที่บริเวณถุงลมปอด ทำให้เกิดการอักเสบ บวม น้ำ และเกิดหนองบริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 62 และหากผู้ป่วยมีการใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมด้วย จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 81 จึงได้มีการนำยา tocilizumab ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-6R มาใช้ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรงร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ช่วยลดอัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical และลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.61, 95% confident interval 0.40–0.92; $p=0.02$) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน มีอัตราการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 13 ซึ่งมากกว่าการได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ดังนั้น จึงควรติดตามอาการข้างเคียงของการติดเชื้อในระหว่างได้รับยาและหลังได้รับยา tocilizumab อย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: severe COVID-19 pneumonia, coronavirus disease 2019, tocilizumab, IL-6

การอ้างอิงบทความ

ธีรภัทร์ มาแจ่ม, เจนนิษฐ์ มินวัฒนา. บทความของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):49-59.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ tocilizumab ในการรักษา severe COVID-19 pneumonia
2. ให้คำแนะนำการใช้ยา tocilizumab ในการรักษา severe COVID-19 pneumonia อย่างเหมาะสม
3. กำหนดการติดตามผลการรักษา และอาการข้างเคียงจากการใช้ยา tocilizumab ได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

Tocilizumab เป็นยาในกลุ่ม disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ออกฤทธิ์จับกับ interleukin-6 receptor (IL-6R) มีข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด polyarticular และรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 2 รูปแบบ คือ solutions for injections vial ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ขึ้นทะเบียน พ.ศ. 2552) และ solutions for injections prefilled syringe ขนาด 162 มิลลิกรัมต่อ 0.9 มิลลิลิตร (ขึ้นทะเบียน พ.ศ. 2560) ซึ่งยาทั้ง 2 รูปแบบ ยังไม่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ^{1, 2} นอกจากนี้ เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2560 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้รับรองข้อบ่งใช้ของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะ cytokine release syndrome (CRS) ที่เกิดจากการรักษาด้วย chimeric antigen receptor (CAR) T cell ซึ่งผู้ป่วยมักมี inflammatory cytokines ในกระแสเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะ IL-6 จึงสามารถนำยา tocilizumab มาใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม corticosteroids ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ CRS ได้³

จากข้อบ่งใช้ของยา tocilizumab ข้างต้นจะพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง อาจจะมีลักษณะบางประการคล้ายคลึงกับ CRS ที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-6 ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที หรือ peripheral blood oxygen saturation (SaO₂) น้อยกว่าร้อยละ 94 หรือ อัตราส่วนของ arterial oxygen partial pressure (PaO₂)

ต่อ fractional inspired oxygen (FiO₂) น้อยกว่า 300 มิลลิเมตรปรอท หรือเกิด lung infiltrates มากกว่าร้อยละ 50⁴ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะ inflammatory cytokine storm เกิดขึ้น

ภาวะ inflammatory cytokine storm ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 เกิดจากการที่เชื้อ coronavirus สามารถกระตุ้น interferon gamma (IFN- γ) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้เพิ่มการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloid โดยเฉพาะ monocyte จากนั้น monocyte จะถูกเปลี่ยนเป็น inflammatory monocyte และสามารถปลดปล่อย interleukin-6 (IL-6) ออกมาได้ เมื่อ IL-6 จับกับ IL-6 receptor (IL-6R) จะเกิดการส่งสัญญาณผ่าน Janus kinase (JAKs) ไปเปลี่ยน naive T cells ให้เป็น effector T cells ส่งผลให้ T cell, B cell และ macrophage ไปทำลาย coronavirus ที่บริเวณถุงลมปอด และทำให้เกิดการอักเสบ บวม น้ำ และเกิดหนองบริเวณ alveolar epithelium cell ขึ้นได้ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง จึงมีโอกาเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลวหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก lung tissue fibrosis ในระยะยาว ซึ่งสอดคล้องกับผล alveolar biopsy ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง ที่จะพบลักษณะ bilateral diffuse alveolar damage โดยไม่พบ intravascular thrombosis และผล immunohistochemistry ที่พบ CD3, CD4, CD8, CD20, CD79a, CD5, CD38 และ CD68 ให้ผลบวก โดยเซลล์ดังกล่าวนี้เป็น cell marker ของ monocyte, lymphocyte และ plasma cell

จากหลักการเกิดภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

โควิด 19 ชนิดรุนแรงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ภาวะ inflammatory cytokine storm จึงมีการนำยา tocilizumab มาใช้รักษาร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง⁵

เภสัชวิทยาของยา tocilizumab

Tocilizumab ผลิตโดยใช้เทคโนโลยี recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) จัดเป็น humanized recombinant monoclonal antibody immunoglobulin G1 (IgG1) kappa (K) subclass ซึ่งโครงสร้างของ antibody ประกอบด้วย heavy chains 2 สาย และ light chains 2 สาย เชื่อมด้วย intra-chain disulfide bonds 12 พันธะ และ inter-chain disulfide bonds 4 พันธะ (รูปที่ 1) มีมวลโมเลกุล 149 กิโลดัลตัน (kDa)⁶

ยา tocilizumab มีความสามารถจับกับทั้ง soluble IL-6 receptor (sIL-6R) และ membrane-bound IL-6 receptor (mIL-6R) ได้เท่ากัน โดยยา tocilizumab ออกฤทธิ์จับกับ IL-6R แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) ทั้งนี้ ระดับยาในกระแสเลือดของยา tocilizumab ที่ให้ผลยับยั้ง IL-6R ได้ร้อยละ 50 เท่ากับ 2.5 นาโนโมลต่อลิตร⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

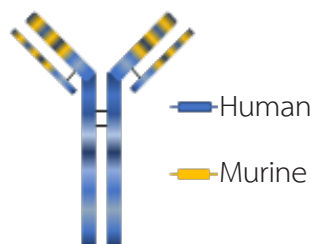
IL-6 gene อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 7 ตำแหน่งที่ 21 บนโครโมโซมด้านที่แขนสั้น (7p21) ทำหน้าที่สร้าง IL-6

ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น pro-inflammatory cytokine⁸ โดยตัวรับที่ IL-6 ไปจับมี 2 ชนิด คือ sIL-6R และ mIL-6R ซึ่งในเซลล์ส่วนใหญ่การส่งสัญญาณผ่าน IL-6R จะส่งสัญญาณผ่านทาง sIL-6R แต่การส่งสัญญาณผ่านทาง mIL-6R นั้นจะพบได้เฉพาะใน neutrophil, monocyte, T-lymphocyte, B-lymphocyte, hepatocyte, osteoblast และ keratinocyte

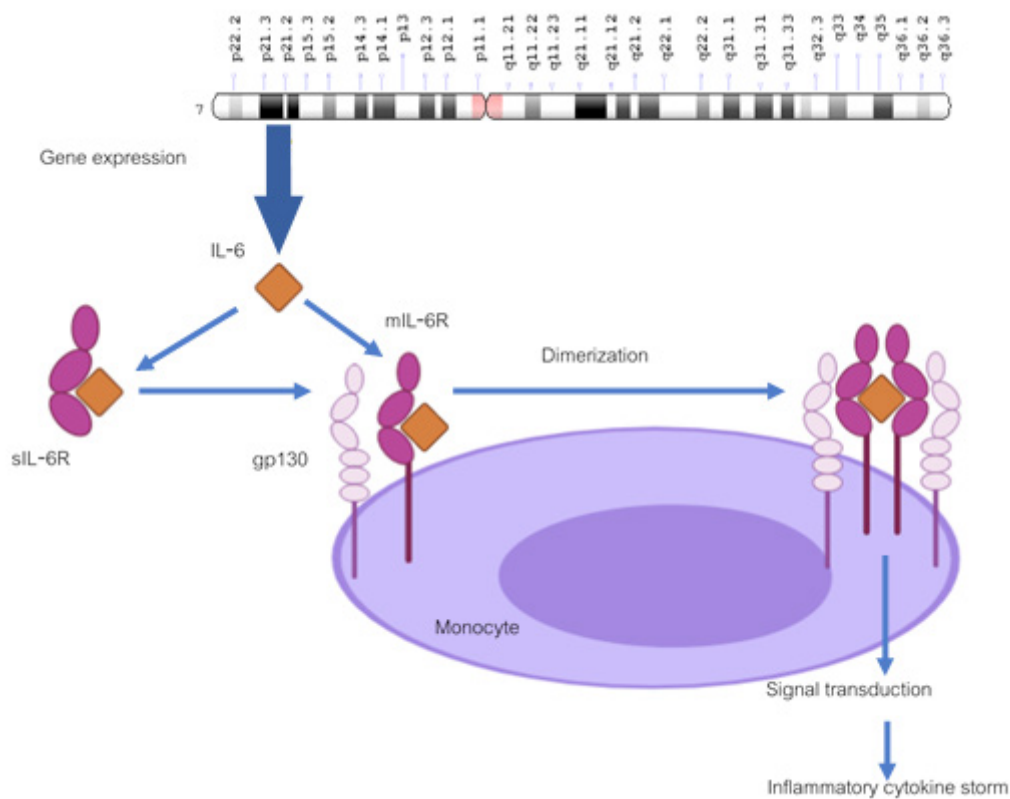
เมื่อ coronavirus เข้าสู่ร่างกาย จะมีการเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokine ซึ่งเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมนุษย์ IL-6 ที่เพิ่มขึ้น จะจับกับ IL-6R ได้เป็น IL-6/IL-6R complex จากนั้นทำให้เกิดกระบวนการ dimerization ของ receptor และมี glycoprotein 130 (gp130) ช่วยส่งสัญญาณการกระตุ้นผ่านทาง JAKs และส่งผลให้เกิด inflammatory cytokine storm ในที่สุด^{6,8} (รูปที่ 2)

Tocilizumab ออกฤทธิ์จับกับ sIL-6R และ mIL-6R ที่ตำแหน่ง cytokine-binding region แบบ dose dependent โดยมีค่า Kd เท่ากับ 2.54 ± 0.12 นาโนโมลต่อลิตร เมื่อยา tocilizumab จับกับ IL-6R เกิดเป็น tocilizumab/IL-6R complex จะไม่ทำให้เกิดกระบวนการ dimerization ของ gp130 ดังนั้น จึงไม่มีการส่งสัญญาณผ่าน JAKs เกิดขึ้น

สำหรับการนำยา tocilizumab มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง เพื่อลดการเกิด inflammatory cytokine storm นั้นพบว่า เมื่อระดับยา tocilizumab ในกระแสเลือดมีค่า 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะสามารถยับยั้ง IL-6R ได้



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา tocilizumab ประกอบด้วยส่วน monoclonal antibody ที่มีโครงสร้างเป็น IgG1 K และส่วน fragment antigen-binding (Fab) ที่สังเคราะห์จากหนู



รูปที่ 2 กลไกการเกิด inflammatory cytokine storm ที่กระตุ้นผ่าน IL-6 receptor

สมบูรณ์ (complete inhibition) และพบว่าเมื่อระดับยาของ tocilizumab ในกระแสเลือดมีค่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะพบ IL-6/IL-6R complex น้อยกว่าร้อยละ 10^9

เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาของ Zhang และคณะในปี ค.ศ. 2013¹⁰ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tocilizumab ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การให้ยา tocilizumab ในขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ จะให้ระดับยาที่เข้าสู่กระแสเลือดทั้งหมด (area under the serum concentration-time curve, AUC_{∞}) และระดับยาในเลือดสูงสุด (maximum serum concentration, C_{max}) สูงกว่าการให้ยา tocilizumab ในขนาด 81 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ โดย AUC_{∞} ของการให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำสูงกว่าการให้ยา tocilizumab ขนาด 81 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือด

ดำถึง 3 เท่า กล่าวคือ มี AUC_{∞} เท่ากับ 4,340 ชั่วโมง x ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 1,360 ชั่วโมง x ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และมี C_{max} 295 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ C_{max} 234 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ AUC_{∞} และ C_{max} อย่างไรก็ตาม จากข้อมูล tocilizumab dose response curve พบว่า ขนาดยาที่มากกว่า 800 มิลลิกรัม ไม่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้น การใช้ tocilizumab ขนาดยาสูงสุดต่อครั้ง (maximum dose) จึงไม่ควรเกิน 800 มิลลิกรัม¹¹

เมื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา พบว่า เพศ อายุ เชื้อชาติ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อย การได้รับยา methotrexate หรือยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs หรือยาในกลุ่ม corticosteroids ไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tocilizumab¹¹ อย่างไรก็ตาม จากการ

ทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการศึกษาที่ใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระยะรุนแรง (child-Pugh C, total bilirubin มากกว่า 25 ไมโครโมลต่อลิตร ผู้ป่วยที่มีภาวะ ascites และค่า prothrombin time หรือ international normalized ratio [INR] มากกว่าค่าปกติ)

ปริมาณการกระจายตัวของยา tocilizumab มีค่าประมาณ 7 ลิตร ยาจึงสามารถกระจายตัวเข้าสู่บริเวณ alveolar epithelium ได้ จากการศึกษาพบว่า อัตราการกำจัดยาเมื่อให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม และ 81 มิลลิกรัม คือ 40.2 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และ 18.9 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ โดยค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อให้ในขนาด 162 มิลลิกรัม และ 81 มิลลิกรัม คือ 39.9 ชั่วโมง และ 29.9 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าขนาดยาที่สูงขึ้นส่งผลทำให้อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายที่แม้จะสูงขึ้นแต่ก็ไม่เป็นสัดส่วนตามกัน ดังนั้นอัตราการกำจัดยา tocilizumab จึงเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics¹⁰

สำหรับผลของยา tocilizumab ต่อระดับ IL-6 พบว่า หลังจากให้ยา tocilizumab ขนาด 81 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง จะทำให้ระดับ IL-6 ในกระแสเลือดเพิ่มสูงสุดหลังให้ยา 4 วัน และคงอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์ จากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติ แต่สำหรับการให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง ระดับ IL-6 ในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงสุดหลังให้ยา 8 วัน และคงอยู่ประมาณ 10 วัน จากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติภายในระยะเวลาประมาณ 18 วัน หลังจากได้รับยา¹⁰ สำหรับผลการให้ยา tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ พบว่า การให้ยาขนาด 81 มิลลิกรัม จะให้ระดับ IL-6 เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดและคงอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติใน 8 วัน ในขณะที่การให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ จะให้ระดับ IL-6 เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดและคงอยู่ประมาณ 6 วัน หลังจากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติใน 18 วัน หลังจากได้รับยา ดังนั้น จะเห็นได้ว่า

การบริหารยา tocilizumab ในขนาดที่เท่ากัน ไม่ว่าจะบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ จะส่งผลต่อระดับ IL-6 ไม่แตกต่างกัน¹⁰

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วย COVID-19

ข้อมูลจากการศึกษาของ Zhou F และคณะ ในปี ค.ศ. 2020¹² พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย COVID-19 จึงได้มีการนำยา tocilizumab มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยการศึกษาทางคลินิกของยา tocilizumab ในการรักษา COVID 19 เริ่มมีรายงานผลการศึกษาแบบ prospective study (ตารางที่ 1) ดังนี้

1. Toniati P และคณะ (ค.ศ. 2020)¹³ ทำการศึกษาแบบ prospective case series ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบ และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวน 100 คน โดยให้ยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง และอาจพิจารณาให้ยาครั้งที่ 3 ที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังการได้รับยาครั้งที่ 2 ซึ่งขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ผลการศึกษาหลักของการศึกษานี้ คือ acute respiratory distress syndrome (ARDS) improvement ตาม Brescia COVID respiratory severity score โดยพิจารณาผลลัพธ์ของการศึกษาหลังได้รับยา 24-72 ชั่วโมง และ 10 วัน

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยคือ 62 ปี โดยร้อยละ 88 เป็นเพศชาย มีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 46, 31, 17 และ 16 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 87 ได้รับยา tocilizumab จำนวน 2 ครั้ง และร้อยละ 13 ได้รับยา tocilizumab จำนวน 3 ครั้ง

ผลการศึกษาพบว่า หลังได้รับยา tocilizumab 24-72 ชั่วโมง ผู้ป่วย 58 คน มีภาวะ ARDS ดีขึ้น ผู้ป่วย 37 คน มีภาวะ ARDS คงที่ และผู้ป่วย 5 คน มีภาวะ

ARDS แยก ซึ่งในจำนวน 5 คนนี้ มีผู้ป่วยเสียชีวิต 4 คน เมื่อติดตามผลการรักษาหลังจากผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab เป็นเวลา 10 วัน พบว่า ผู้ป่วย 15 ราย หาย และออกจากโรงพยาบาลได้ ผู้ป่วย 23 ราย มีอาการแย่ลง และมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 20 ราย ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse events) พบว่า ผู้ป่วยเกิด septic shock และเสียชีวิต 2 ราย และเกิดทางเดินอาหารทะลุ 1 ราย

2. Sciascia S และคณะ (ค.ศ. 2020)¹⁴ ทำการศึกษาแบบ single-arm prospective study ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 63 คน โดยเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา คือ 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ COVID-19 จากผล polymerase chain reaction 2) มีความผิดปกติของปอด จากผล SaO₂ น้อยกว่าร้อยละ 93 หรือ PaO₂ ต่อ FiO₂ น้อยกว่า 300 มิลลิเมตรปรอท 3) มีผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ 3 ใน 4 ข้อ ดังนี้ C-reactive protein (CRP) มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ หรือ serum ferritin มากกว่า 1,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือ D-dimer มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ หรือ lactate dehydrogenase มากกว่า 2 เท่าของ upper limit normal โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา และการวัดผลลัพธ์รองของการศึกษา (secondary endpoints) คือ อัตราการเสียชีวิต การเพิ่มขึ้นของค่า PaO₂ ต่อ FiO₂ และการลดลงของผลทางห้องปฏิบัติการที่กล่าวข้างต้น โดยเก็บข้อมูลก่อนให้ยาและหลังให้ยาในวันที่ 1, 2, 7 และ 14

ในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยได้รับ tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 34 คน และมีผู้ป่วยได้รับ tocilizumab ขนาด 324 มิลลิกรัมทางใต้ผิวหนัง จำนวน 29 คน เมื่อติดตามผลการรักษาหลังได้รับยา 14 วัน พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตรวม 7 คน (ร้อยละ 11) ซึ่งไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำและผู้ป่วยที่ได้รับยาทางใต้ผิวหนัง โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 12.9 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ทางใต้ผิวหนัง มีอัตรา

การเสียชีวิตร้อยละ 10.3 [odds ratio (OR) 1.16, 95% confidence interval (CI) 0.24-5.65; *p*-value = 0.858143]

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีเพียงระดับ CRP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 1, 2, 7 และ 14 เมื่อเทียบระดับก่อนให้ยา (*p*-value < 0.05) สำหรับค่า PaO₂ ต่อ FiO₂ พบว่า ก่อนให้ยาผู้ป่วยมีค่า PaO₂ ต่อ FiO₂ เฉลี่ย 152±53 เมื่อติดตามในวันที่ 7 และ 14 มีค่า PaO₂ ต่อ FiO₂ เฉลี่ย 283.73±115.9 และ 302.2±126 ตามลำดับ ซึ่งการได้รับยา tocilizumab จะทำให้ค่า PaO₂ ต่อ FiO₂ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value < 0.05)

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ผลการรักษาเพิ่มเติมยังพบว่า การได้รับยา tocilizumab ภายใน 6 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 6 วัน (hazard ratio [HR] 2.2, 95%CI 1.3-6.7; *p*-value < 0.05)

3. การศึกษาของ Morena V และคณะ (ค.ศ. 2020)¹⁵ ทำการศึกษาแบบ open-label prospective study ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง จำนวน 51 คน ซึ่งการศึกษานี้มีการวัดระดับ IL-6 ในกระแสเลือด โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีระดับ IL-6 ในกระแสเลือดมากกว่า 40 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร หากผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม จะให้ยา tocilizumab ในขนาด 400 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง แต่หากผู้ป่วยมีน้ำหนัก 60 กิโลกรัมขึ้นไป จะให้ยา tocilizumab ในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง จากนั้นติดตามผลการรักษาหลังจากได้รับยา tocilizumab ซึ่งมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผลการรักษา คือ 34 วัน ผลการศึกษาหลักที่ต้องการประเมิน คือ อัตราการเสียชีวิต หรืออัตราที่อาการทางระบบทางเดินหายใจกลับมาเป็นปกติและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 31 คน (ร้อยละ

61) มีอาการทางระบบทางเดินหายใจกลับมาเป็นปกติ และจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ มีผู้ป่วยจำนวน 14 คน (ร้อยละ 27) เสียชีวิต และผู้ป่วยจำนวน 6 คน (ร้อยละ 12) ที่ยังคงนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ดังนั้น อัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่ 30 วัน จึงเท่ากับร้อยละ 27 โดยสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะ ARDS

การศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นเป็นการศึกษาแบบ prospective study ทั้งสิ้น ซึ่งผลการศึกษาที่พบมีความสอดคล้องกับการศึกษาแบบ retrospective study จำนวน 2 การศึกษา (ตารางที่ 1) คือ

1. การศึกษาของ Capra R และคณะ (ค.ศ. 2020)¹⁶ ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 ที่มีภาวะปอดอักเสบ และ ARDS จำนวน 85 คน ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คือ hydroxychloro-

quine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน lopinavir ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน และ ritonavir ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ขนาด 400 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว หรือขนาด 324 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง ครั้งเดียว ภายใน 4 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเกิน 4 วัน (HR 0.035, 95%CI 0.004-0.347; *p*-value = 0.004)

2. การศึกษาของ Klopfenstein T และคณะ (ค.ศ. 2020)¹⁷ ทำการศึกษาแบบ retrospective case-control study ในผู้ป่วย 45 คน โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการ

ตารางที่ 1 ลักษณะการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19

การศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	ประชากร	การรักษา	ผลการศึกษา
Toniati P และคณะ (2020) ¹³	Prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 8 mg/kg IV q 12 hr 2-3 dose + standard of care	ผู้ป่วยมีภาวะ ARDS ตีขึ้น ร้อยละ 58 ของผู้ป่วยทั้งหมด
Sciascia S และคณะ (2020) ¹⁴	Prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 8 mg/kg IV ให้ซ้ำ dose ที่ 2 ภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา dose แรก	การได้รับยา tocilizumab ภายใน 6 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 6 วัน (HR 2.2, 95%CI 1.3-6.7; <i>p</i> <0.05)
Morena V และคณะ (2020) ¹⁵	Open-label prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 400 mg fixed dose หรือ 8 mg/kg IV q 12 hr 2 dose + standard of care	หลังได้รับยา tocilizumab 7 วัน ผู้ป่วยมีระดับ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (<i>p</i> <0.001) และหลังให้ยา tocilizumab 34 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 61 มีอาการปกติและสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้
Capra R และคณะ (2020) ¹⁶	Retrospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV once	Tocilizumab ร่วมกับ standard of care เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.035: <i>p</i> =0.004)
Klopfenstein T และคณะ (2020) ¹⁷	Retrospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV one or two dose	ผู้ป่วยที่ได้รับ standard of care เพียงอย่างเดียวมีอัตราการเสียชีวิตและ ICU admission มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (<i>p</i> =0.002)
Colaneri M และคณะ (2020) ¹⁸	Retrospective study	COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV repeated after 12 hr if no side effect	การได้รับ tocilizumab ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต (OR 0.78; <i>p</i> =0.84) และ ICU admission (OR 0.11; <i>p</i> =0.22)

ARDS: acute respiratory distress syndrome; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; hr: hour; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; IV: intravenous; kg: kilogram; mg: milligram; OR: odd ratio; q: every

รักษาตามมาตรฐาน (hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, antibiotics และ corticosteroids) ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 20 คน ได้รับความช่วยเหลือจากการรักษาตามมาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission อยู่ที่ ร้อยละ 72 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission เพียงร้อยละ 25 (p -value = 0.002)

นอกจากนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีการศึกษาเพียงชิ้นเดียวที่มีผลการศึกษายืนยันว่าการรักษาอื่น ซึ่งก็คือ การศึกษาที่ชื่อว่า SMACORE¹⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study เก็บข้อมูลในผู้ป่วย 112 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 1 ครั้ง หรือ 2 ครั้ง หากไม่เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงหลังจากได้รับยาครั้งแรก ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน (hydroxychloroquine, azithromycin, low molecular-weight heparin และ methylprednisolone เป็นเวลา 10 วัน) จำนวน 21 คน และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว จำนวน 91 คน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา tocilizumab มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission ไม่แตกต่างจากการรักษาตามมาตรฐาน (OR 0.78, 95%CI 0.06-9.34; p -value = 0.84 และ OR 0.11, 95%CI 0.00-3.38; p -value = 0.22 ตามลำดับ) ทั้งนี้เนื่องจากประชากรของการศึกษานี้ไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่กล่าวมา

ขนาดยาและการบริหารยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง

มีการบริหารยา 2 รูปแบบซึ่งให้ผลลัพธ์ของการรักษาไม่แตกต่างกัน¹⁹ คือ

- **การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ** ให้ใช้ยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุด คือ 800 มิลลิกรัมต่อครั้ง) บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจะพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ร้อยละ 19 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 7

- **การบริหารยาทางใต้ผิวหนัง** ให้ใช้ยา tocilizumab ขนาด 324 มิลลิกรัม บริหารยาทางใต้ผิวหนังบริเวณต้นขาทั้งสองข้าง ข้างละ 162 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน จะพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ร้อยละ 12 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 8

ข้อควรระวังและอาการข้างเคียงของยา tocilizumab

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง พบอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา และเกิดขึ้นหลังได้รับยาครั้งแรก ภายในระยะเวลา 7-14 วัน ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ คิดเป็นร้อยละ 29 การเกิด secondary infection ร้อยละ 27 thrombocytopenia ร้อยละ 14 neutropenia ร้อยละ 6 และ cutaneous rash ร้อยละ 2¹⁵

Secondary infection เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา tocilizumab เนื่องจากสามารถเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยหลังได้รับยา tocilizumab ครั้งแรก จนกระทั่งเกิด secondary infection คือ 11 วัน (interquartile range 9-13 วัน) เชื้อที่เป็นเชื้อก่อโรคเรียงลำดับตามอุบัติการณ์จากมากไปน้อย ได้แก่ *Enterococcus* spp., Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-pro-

ducing *K. pneumoniae*, ESBL producing *E. coli*, coagulase-negative Staphylococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter aerogenes* ตามลำดับ¹⁵ ดังนั้น หากผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab มีไข้หรืออาการที่สงสัย secondary bacterial infection ควรได้รับการรักษาด้วย empirical antibiotic ที่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าวข้างต้นนี้

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิด *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, invasive aspergillosis, candidiasis, tuberculosis, hepatitis B virus reactivation และ herpes simplex virus type 1 reactivation ด้วย¹⁹ ดังนั้น ก่อนให้ยา tocilizumab ควรทำการคัดกรองประวัติโรคติดเชื้อเหล่านี้ในผู้ป่วยทุกราย และอาจพิจารณาส่งตรวจคัดกรองการติดเชื้อ หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ เช่น อยู่อาศัยร่วมกับผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลไม่มีประวัติโรคติดเชื้อในอดีตของผู้ป่วย และควรติดตามอาการของการติดเชื้อเหล่านี้อย่างใกล้ชิด รวมทั้งส่งตรวจ viral serology, culture for fungus, serum galactomannan, PCP antigen และส่งตรวจ mycobacterium profile หากสงสัย

การใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วย severe COVID-19 พบรายงานค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ซึ่งสามารถเกิดขึ้นหลังได้รับยา 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นค่าเอนไซม์ตับสามารถกลับสู่ค่าปกติในเวลาประมาณ 1 เดือน¹⁵ ดังนั้น ควรติดตาม liver function test อย่างสม่ำเสมอหลังได้รับยา tocilizumab รวมถึงพิจารณาปรับขนาดยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ ตามการทำงานของตับที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงด้วย

Hematologic toxicity จากยา tocilizumab ที่พบรายงาน คือ neutropenia และ thrombocytopenia แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด hematologic toxicity และอัตราการเสียชีวิตจากการใช้ยา tocilizumab ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ

รูมาตอยด์^{19, 20} อย่างไรก็ตาม ควรติดตาม complete blood counts (CBC) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab อย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง เพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสม หากผู้ป่วยเกิดภาวะ febrile neutropenia หรือ thrombocytopenia และให้เกล็ดเลือดเพื่อรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มีปริมาณอย่างน้อย 20,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous bleeding

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

IL-6 สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้ ดังนั้น หากผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab ที่ออกฤทธิ์ลดการทำงานของ IL-6 จึงอาจส่งผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 ดังนั้น จึงต้องระวังการใช้ยา tocilizumab นี้ร่วมกับยาที่มีดัชนีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น theophylline, warfarin, phenytoin โดยแนะนำให้ติดตามประสิทธิภาพในระหว่างการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับ tocilizumab อย่างใกล้ชิด²¹

บทสรุป

การพิจารณาใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรงพบว่า ช่วยลดการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ช่วยลดการเข้ารับการรักษาดูแลใน ICU ช่วยให้ภาวะ ARDS ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว และลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากจะพิจารณาให้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรติดตามผลข้างเคียงในการเกิด secondary infection อย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ในขณะนี้ยังไม่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติ severe allergic reactions ต่อ monoclonal antibodies ผู้ป่วยที่มี neutrophils น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น active diverticulitis และ inflammatory bowel disease

เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด bowel perforation ผู้ป่วยที่มี
การทำงานของไตบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง และ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระยะรุนแรง ดังนั้น
จึงยังไม่ควรใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

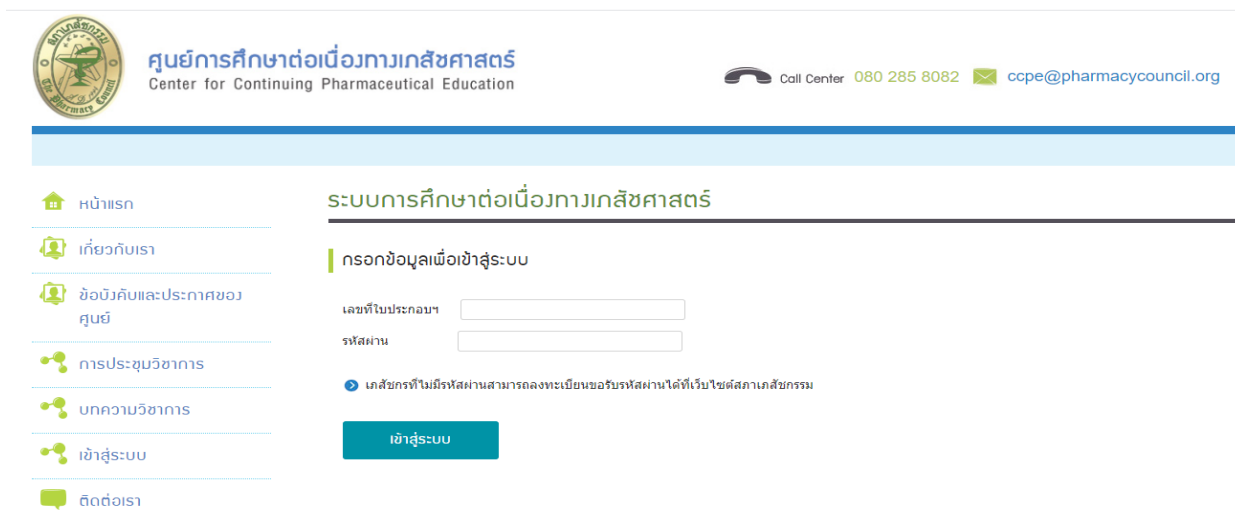
1. ACTEMRA® (tocilizumab) injection prescribing information [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf.
2. ข้อมูลยา [Internet] national drug information [cited 2020 May 23]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?name=tocilizumab&brand=&rtype=&drugno=.
3. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor t cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943-7.
4. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
5. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18(1):164.
6. Assessment Report for RoActemra [Internet]. 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009 [cited 2020 May 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roactemra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Ferner RE, Aronson JK. Drug vignettes: Tocilizumab. Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/>.
8. Peng X, Shi J, Sun W, Ruan X, Guo Y, Zhao L, Wang J, Li B. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(15):12351-64.
9. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(12):1731-40.
10. Zhang X, Georgy A, Rowell L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, following single-dose administration by subcutaneous and intravenous routes to healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(6):443-455.
11. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-88.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
13. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568.
14. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):529-32.
15. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;76:36-42.
16. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5.

17. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al; HNF Hospital Tocilizumab multi-disciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):397-400.
18. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al, The Covid Irccs San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: preliminary results from SMatteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020;8(5):695.
19. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484.
20. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):541-549.
21. Kim S, Östör AJ, Nisar MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2601-4.

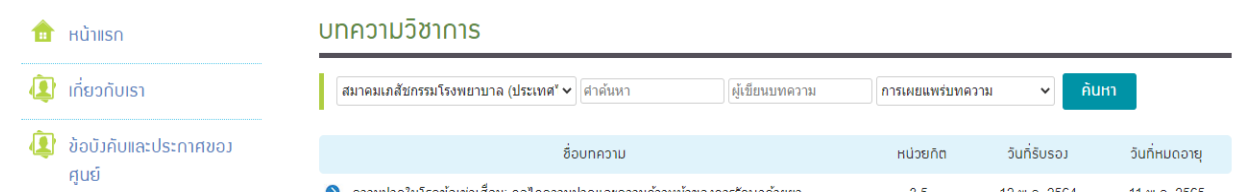
คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์